Química Orgánica



PEARSON
Prentice Hall

L. C. Wade, Jr.

QUÍMICA ORGÁNICA

QUINTA EDICIÓN

L. G. WADE, JR.

WHITMAN COLLEGE

Traducción y revisión del texto por:

Ángel-Manuel Montaña Pedrero

Doctor en Ciencias Químicas y Licenciado en Farmacia
Profesor Titular de Química Orgánica
y Jefe de la Unidad de Química Orgánica Industrial y Aplicada.
Departamento de Química Orgánica. Universidad de Barcelona

Consuelo Batalla García

Licenciada en Ciencias Químicas
Master en Química Orgánica por la Universidad de Oklahoma (EE.UU.)
Master en Química-Física por la Universidad de Salamanca
Profesora Numeraria de Química del IES Valldemossa, Generalitat de Catalunya
Investigadora de la Unidad de Química Orgánica Industrial y Aplicada de la Universidad de Barcelona



Madrid • México • Santafé de Bogotá • Buenos Aires • Caracas • Lima
Montevideo • San Juan • San José • Santiago • São Paulo • White Plains

Datos de catalogación bibliográfica

L. G. WADE, JR.
QUÍMICA ORGÁNICA
Quinta edición

PEARSON EDUCACIÓN, S. A., Madrid, 2004

ISBN: 84-205-4102-8
Materia: Química orgánica, 547

Formato: 215 × 270 mm Páginas: 1296

L. G. WADE, JR.
QUÍMICA ORGÁNICA. Quinta edición
ISBN: 84-205-4102-8
Depósito Legal: M-25.544-2004

PEARSON PRENTICE HALL es un sello editorial de PEARSON EDUCACIÓN, S. A.

Edición en español:

Equipo editorial:
Editora: Isabel Capella
Técnico editorial: Marta Caicoya

Equipo de producción:
Director: José Antonio Clares
Técnico: José Antonio Hernán

Diseño de cubierta: Equipo de Diseño de PEARSON EDUCACIÓN, S. A.

Composición: COPIBOOK, S. L.

Impreso por: T. G. PEÑALARA, S.A.

IMPRESO EN ESPAÑA - PRINTED IN SPAIN



Este libro ha sido impreso con papel y tintas ecológicos

SUMARIO

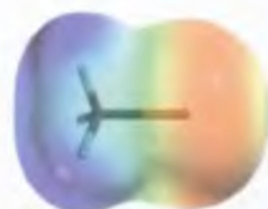
Prefacio xxii
Sobre el autor xxxvii
1 Introducción y revisión 1
2 Estructura y propiedades de las moléculas orgánicas 38
3 Estructura y estereoquímica de los alcanos 80
4 El estudio de las reacciones químicas 124
5 Estereoquímica 167
6 Haluros de alquilo: sustitución nucleofílica y eliminación 212
7 Estructura y síntesis de alquenos 272
8 Reacciones de los alquenos 314
9 Alquinos 370
10 Estructura y síntesis de alcoholes 405
11 Reacciones de los alcoholes 445
12 Espectroscopía de infrarrojo y espectrometría de masas 490
13 Espectroscopía de resonancia magnética nuclear 539
14 Éteres, epóxidos y sulfuros 600
15 Sistemas conjugados, simetría orbital y espectroscopía ultravioleta 638
16 Compuestos aromáticos 679
17 Reacciones de compuestos aromáticos 722
18 Cetonas y aldehídos 774
19 Aminas 836
20 Ácidos carboxílicos 900
21 Derivados de los ácidos carboxílicos 940
22 Sustituciones en alfa, y condensaciones de enoles y de iones enolato 1003
23 Carbohidratos y ácidos nucleicos 1057
24 Aminoácidos, péptidos y proteínas 1114
25 Lípidos 1162
26 Polímeros sintéticos 1182
Apéndices 1203
Soluciones de los problemas seleccionados A1
Créditos de las fotografías CF1
Índice I1

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Prefacio xxii
Sobre el autor xxxvii

Capítulo 1
Introducción y revisión 1

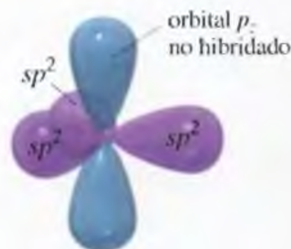
1.1 Los orígenes de la química orgánica 1
1.2 Principios de la estructura atómica 3
1.3 La formación del enlace: la regla del octeto 6
1.4 Estructuras de Lewis 7
1.5 Enlace múltiple 8
Resumen: Modelos de enlace más frecuentes (sin carga) 9
1.6 La electronegatividad y la polaridad de enlace 9
1.7 Cargas formales 11
1.8 Estructuras iónicas 12
Resumen: Modelos de enlace más frecuentes en los compuestos e iones orgánicos 13
1.9 Resonancia 13
1.10 Fórmulas estructurales 17
1.11 Fórmulas moleculares y fórmulas empíricas 20
1.12 Ácidos y bases de Arrhenius 21
1.13 Ácidos y bases de Brönsted-Lowry 22
1.14 Ácidos y bases de Lewis 29
Glosario del Capítulo 1 32
Problemas 34



mapa del potencial electrostático del clorometano

Capítulo 2
Estructura y propiedades de las moléculas orgánicas 38

2.1 Propiedades ondulatorias de los electrones en los orbitales 38
2.2 Orbitales moleculares 40
2.3 Enlaces pi 43
2.4 Hibridación y geometría molecular 44
2.5 Representación de moléculas tridimensionales 47
2.6 Reglas generales de la hibridación y de la geometría 48
2.7 Rotación de enlaces 53
2.8 Isomería 54
2.9 Polaridad de enlaces y moléculas 57
2.10 Atracciones y repulsiones intermoleculares 60
2.11 Efecto de la polaridad en la solubilidad 64
2.12 Hidrocarburos 67
2.13 Compuestos orgánicos oxigenados 70
2.14 Compuestos orgánicos nitrogenados 72
Glosario del Capítulo 2 74
Problemas 76



átomo de carbono con hibridación sp^2 (vista lateral)

Capítulo 3
Estructura y estereoquímica de los alcanos 80



3.1 Clasificación de los hidrocarburos (revisión) 80
3.2 Fórmulas moleculares de los alcanos 81
3.3 Nomenclatura de los alcanos 82
Resumen: Reglas para la nomenclatura de los alcanos 87
3.4 Propiedades físicas de los alcanos 88
3.5 Aplicaciones y fuentes de los alcanos 90
3.6 Reacciones de los alcanos 92
3.7 Estructura y conformaciones de los alcanos 93
3.8 Conformaciones del butano 97
3.9 Conformaciones de los alcanos de cadena larga 99
3.10 Cicloalcanos 100
3.11 Isomería *cis-trans* en cicloalcanos 102
3.12 Estabilidad de los cicloalcanos: tensión de anillo 102
3.13 Conformaciones del ciclohexano 106
Estrategias para resolver problemas: Representación de las conformaciones de silla 109
3.14 Conformaciones de ciclohexanos monosustituidos 110
3.15 Conformaciones de ciclohexanos disustituidos 113
Estrategias para resolver problemas: Reconocimiento de isómeros *cis* y *trans* 115
3.16 Moléculas bicíclicas 117
Glosario del Capítulo 3 118
Problemas 122

Capítulo 4
El estudio de las reacciones químicas 124

4.1 Introducción 124
4.2 Cloración del metano 124
4.3 Reacción radicalaria en cadena 125
MECANISMO CLAVE: Halogenación radicalaria 127
4.4 Constantes de equilibrio y energía libre 129
4.5 Entalpía y entropía 131
4.6 Energías de disociación de enlace 133
4.7 Variación de entalpía en la reacción de cloración 135
4.8 Cinética y ecuación de velocidad 136
4.9 Energía de activación e influencia de la temperatura en la velocidad de reacción 138
4.10 Estados de transición 140
4.11 Velocidades en reacciones de varias etapas 141
4.12 Influencia de la temperatura en la reacción de halogenación 142
4.13 Halogenación de alcanos superiores 143
4.14 El postulado de Hammond 149
Estrategias para resolver problemas: Propuesta de un mecanismo de reacción 151
4.15 Inhibidores radicalarios 153
4.16 Intermedios reactivos 154
Resumen: Intermedios reactivos 160
Glosario del Capítulo 4 160
Problemas 163

Capítulo 5
Estereoquímica 167

5.1 Introducción 167
5.2 Quiralidad 168
5.3 Nomenclatura (*R*) y (*S*) de átomos de carbono asimétricos 174
5.4 Actividad óptica 178
5.5 Discriminación biológica de los enantiómeros 183
5.6 Mezclas racémicas 184
5.7 Exceso enantiomérico y pureza óptica 186
5.8 Quiralidad de sistemas conformacionalmente móviles 187
5.9 Compuestos quirales sin átomos asimétricos 189
5.10 Proyecciones de Fischer 191
Resumen: Las proyecciones de Fischer y su uso 195
5.11 Diastereómeros o diastereoisómeros 195
Resumen: Tipos de isómeros 197
5.12 Estereoquímica de las moléculas con dos o más carbonos asimétricos 198
5.13 Compuestos *meso* 199
5.14 Configuración absoluta y relativa 201
5.15 Propiedades físicas de los diastereómeros 202
5.16 Resolución de enantiómeros 204
Glosario del Capítulo 5 207
Problemas 209

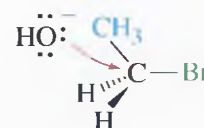


Capítulo 6
Haluros de alquilo: sustitución nucleofílica y eliminación 212

6.1 Introducción 212
6.2 Nomenclatura de haluros de alquilo 213
6.3 Aplicaciones y usos de los haluros de alquilo 215
6.4 Estructura de los haluros de alquilo 217
6.5 Propiedades físicas de los haluros de alquilo 218
6.6 Preparación de los haluros de alquilo 220
Resumen: Métodos de preparación de los haluros de alquilo 222
6.7 Reacciones de los haluros de alquilo: sustitución y eliminación 224
6.8 Sustitución nucleofílica bimolecular: la reacción S_N2 225
MECANISMO CLAVE: La reacción S_N2 225
6.9 Generalidades sobre la reacción S_N2 227
Resumen: Reacciones S_N2 de haluros de alquilo 227
6.10 Factores que condicionan las reacciones S_N2: fuerza de los nucleófilos 228
Resumen: Tendencias en la nucleofilia 230
6.11 Reactividad del sustrato en las reacciones S_N2 233
6.12 Estereoquímica de la reacción S_N2 236
6.13 Sustitución nucleofílica unimolecular: la reacción SN1 238
MECANISMO CLAVE: La reacción S_N1 239
6.14 Estereoquímica de la reacción S_N1 242
6.15 Reordenamientos en las reacciones S_N1 243
6.16 Comparación de las reacciones S_N1 y S_N2 246
Resumen: Sustituciones nucleofílicas 247



bromuro de etilo (1°)
el ataque es fácil



6.17 Eliminación unimolecular: la reacción E1 248
MECANISMO CLAVE: La reacción E1 248
Resumen: Reacciones mediadas por carbocationes 251
6.18 Eliminación bimolecular: la reacción E2 252
MECANISMO CLAVE: La reacción E2 252
6.19 Orientación en las reacciones de eliminación: la regla de Saytzeff 253
6.20 Estereoquímica de la reacción E2 255
6.21 Comparación de los mecanismos de eliminación E1 y E2 257
Resumen: Reacciones de eliminación 258
Estrategias para resolver problemas: Predicción de los productos resultantes de las sustituciones y eliminaciones 259
Resumen: Reacciones de los haluros de alquilo 261
Glosario del Capítulo 6 264
Problemas 267

Capítulo 7
Estructura y síntesis de alquenos 272



7.1 Introducción 272
7.2 Descripción de los orbitales del doble enlace en los alquenos 272
7.3 Elementos de insaturación 274
7.4 Nomenclatura de los alquenos 276
7.5 Nomenclatura de los isómeros *cis-trans* 278
Resumen: Reglas para nombrar los alquenos 280
7.6 Importancia comercial de los alquenos 281
7.7 Estabilidad de los alquenos 283
7.8 Propiedades físicas de los alquenos 289
7.9 Síntesis de alquenos mediante eliminación de haluros de alquilo 291
7.10 Síntesis de alquenos mediante deshidratación de alcoholes 300
MECANISMO CLAVE: Deshidratación de un alcohol catalizada por ácidos 300
7.11 Métodos industriales de síntesis de alquenos a alta temperatura 301
Estrategias para resolver problemas: Propuesta de mecanismos de reacción 303
Resumen: Métodos de síntesis de alquenos 306
Glosario del Capítulo 7 308
Problemas 310

Capítulo 8
Reacción de alquenos 314

8.1 Reactividad del doble enlace carbono-carbono 314
8.2 Adición electrofílica a alquenos 315
MECANISMO CLAVE: Adición electrofílica a alquenos 315
8.3 Adición de haluros de hidrógeno a alquenos 317
8.4 Adición de agua: hidratación de alquenos 322
8.5 Hidratación mediante oximercuriación-desmercuriación 324
8.6 Alcoximercuriación-desmercuriación 326
8.7 Hidroboración de alquenos 328
8.8 Hidrogenación catalítica de alquenos 333
8.9 Adición de carbenos a alquenos 336
8.10 Adición de halógenos a alquenos 338
8.11 Formación de halohidrinas 341
8.12 Epoxidación de alquenos 344
8.13 Apertura de epóxidos catalizada por ácidos 345
8.14 Hidroxilación de alquenos en *sin* 347
8.15 Ruptura oxidativa de alquenos 349

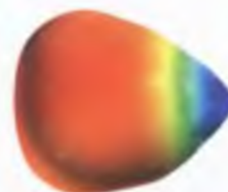
8.16 Polimerización de alquenos 352
Estrategias para resolver problemas: Síntesis orgánica 357
Resumen: Reacciones de alquenos 359
Glosario del Capítulo 8 363
Problemas 365

Capítulo 9
Alquinos 370



9.1 Introducción 370
9.2 Nomenclatura de alquinos 371
9.3 Propiedades físicas de los alquinos 372
9.4 Importancia comercial de los alquinos 372
9.5 Estructura electrónica de los alquinos 374
9.6 Acidez de los alquinos 375
9.7 Síntesis de alquinos a partir de acetiluros 378
9.8 Síntesis de alquinos mediante reacciones de eliminación 382
Resumen: Síntesis de alquinos 384
9.9 Reacciones de adición a alquinos 385
9.10 Reacciones de oxidación de alquinos 394
Estrategias para resolver problemas: Síntesis en varias etapas 396
Resumen: Reacciones de alquinos 397
Glosario del Capítulo 9 400
Problemas 401

Capítulo 10
Estructura y síntesis de alcoholes 405


mapa de potencial electrostático del metillitio

10.1 Introducción 405
10.2 Estructura y clasificación de los alcoholes 405
10.3 Nomenclatura de los alcoholes y fenoles 407
10.4 Propiedades físicas de los alcoholes 411
10.5 Importancia comercial de los alcoholes 413
10.6 Acidez de los alcoholes y fenoles 415
10.7 Síntesis de alcoholes: introducción y revisión 418
Resumen: Síntesis previas de alcoholes 418
10.8 Reactivos organometálicos utilizados para la síntesis de alcoholes 420
10.9 Adición de reactivos organometálicos a compuestos carbonílicos 422
MECANISMO CLAVE: Reacciones de Grignard 423
Resumen: Reacciones de Grignard 429
10.10 Reacciones secundarias de compuestos organometálicos: reducción de haluros de alquilo 430
10.11 Reducción del grupo carbonilo: síntesis de alcoholes primarios y secundarios 432
Resumen: Reacciones de $LiAlH_4$ y $NaBH_4$ 434
Resumen: Síntesis de alcoholes 435
10.12 Tioles (mercaptanos) 437
Glosario del Capítulo 10 440
Problemas 441

Capítulo 11
Reacciones de alcoholes 445

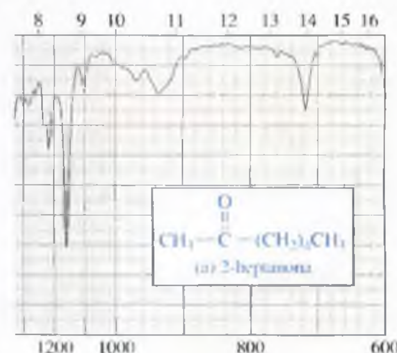
11.1 Estados de oxidación de los alcoholes y de los grupos funcionales relacionados 445
11.2 Oxidación de alcoholes 447
11.3 Métodos adicionales de oxidación de alcoholes 450

11.4 Oxidación biológica de alcoholes 452
11.5 Los alcoholes como nucleófilos y electrófilos: formación de tosilatos 454
Resumen: Reacciones S_N2 de tosilatos 456
11.6 Reducción de alcoholes 457
11.7 Reacciones de alcoholes con haluros de hidrógeno 457
11.8 Reacciones de alcoholes con haluros de fósforo 461
11.9 Reacciones de alcoholes con cloruro de tionilo 463
11.10 Reacciones de deshidratación de alcoholes 464
Estrategias para resolver problemas: Propuesta de mecanismos de reacción 468
11.11 Reacciones características de los dioles 472
11.12 Esterificación de alcoholes 474
11.13 Ésteres de ácidos inorgánicos 475
11.14 Reacciones de los alcóxidos 477
MECANISMO CLAVE: Síntesis de Williamson de éteres 478
Estrategias para resolver problemas: Síntesis en varias etapas 479
Resumen: Reacciones de alcoholes 482
Glosario del Capítulo 11 485
Problemas 486



Capítulo 12
Espectroscopía de infrarrojo y espectrometría de masas 490

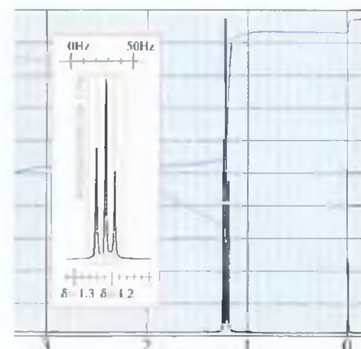
12.1 Introducción 490
12.2 El espectro electromagnético 491
12.3 La región del infrarrojo 492
12.4 Vibraciones moleculares 493
12.5 Vibraciones activas e inactivas en el IR 495
12.6 Registro del espectro infrarrojo 496
12.7 Espectroscopía infrarroja de los hidrocarburos 499
12.8 Absorciones características de los alcoholes y las aminas 504
12.9 Absorciones características de los compuestos carbonílicos 505
12.10 Absorciones características de los enlaces C—N 511
12.11 Breve resumen de las frecuencias de tensión en el IR 513
12.12 Análisis e interpretación de los espectros de IR (problemas resueltos) 514
12.13 Introducción a la espectrometría de masas 519
12.14 Determinación de la fórmula molecular mediante espectrometría de masas 522
12.15 Modelos de fragmentación en la espectrometría de masas 526
Resumen: Modelos comunes de fragmentación de masas 530
Glosario del Capítulo 12 531
Problemas 533



Capítulo 13
Espectroscopía de resonancia magnética nuclear 539

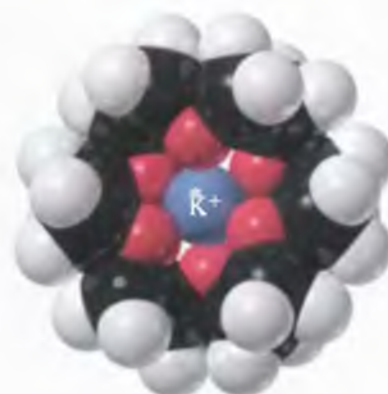
13.1 Introducción 539
13.2 Teoría de la resonancia magnética nuclear 539
13.3 Apantallamiento magnético por parte de los electrones 542
13.4 El espectrómetro de RMN 544
13.5 El desplazamiento químico 545
13.6 El número de señales 552
13.7 El área de los picos 553
13.8 Desdoblamiento espín-espín 556
Estrategias para resolver problemas: Representación de un espectro de RMN 561

13.9 Acoplamientos complejos 565
13.10 Protones no equivalentes según la estereoquímica 568
13.11 Dependencia de la variable tiempo en la espectroscopía de RMN 571
Estrategias para resolver problemas: Interpretación de un espectro de RMN de protón 574
13.12 Espectroscopía de RMN de carbono-13 579
13.13 Interpretación de un espectro de RMN de carbono 584
13.14 Imágenes mediante resonancia magnética nuclear 587
Estrategias para resolver problemas: Problemas de espectroscopía 588
Glosario del Capítulo 13 592
Problemas 593



Capítulo 14
Éteres, epóxidos y sulfuros 600

14.1 Introducción 600
14.2 Propiedades físicas de los éteres 600
14.3 Nomenclatura de los éteres 605
14.4 Espectroscopía de los éteres 608
14.5 La síntesis de Williamson de éteres 610
14.6 Síntesis de éteres mediante alcoximercuriación-desmercuriación 612
14.7 Síntesis industrial: deshidratación bimolecular de alcoholes 612
Resumen: Síntesis de éteres 613
14.8 Ruptura de éteres con HBr y HI 613
14.9 Autooxidación de éteres 615
Resumen: Reacciones de éteres 616
14.10 Sulfuros (tioéteres) 616
14.11 Síntesis de epóxidos 619
Resumen: Síntesis de epóxidos 622
14.12 Apertura de epóxidos catalizada por ácidos 622
14.13 Apertura de epóxidos catalizada por bases 625
14.14 Orientación en la apertura de epóxidos 627
14.15 Reacciones de epóxidos con reactivos de Grignard y compuestos organolíticos 629
14.16 Resinas epoxi: el advenimiento de los pegamentos modernos 629
Resumen: Reacciones de epóxidos 631
Glosario del Capítulo 14 632
Problemas 634



éter 18-corona-6 solvatando el K^+

Capítulo 15
Sistemas conjugados, simetría orbital y espectroscopía ultravioleta 638



15.1 Introducción 638
15.2 Estabilidad de los dienos 638
15.3 Los sistemas conjugados según la teoría de orbitales moleculares 640
15.4 Los cationes alílicos 644
15.5 Adición 1,2 y 1,4 a dienos conjugados 645
15.6 Control cinético frente a control termodinámico en la adición de HBr a 1,3-butadieno 647
15.7 Radicales alílicos 649
15.8 Los orbitales moleculares del sistema alílico 651
15.9 Configuraciones electrónicas del radical, del catión y del anión alilo 652
15.10 Reacciones de sustitución S_N2 de haluros de alilo y de tosilatos 654
15.11 La reacción de Diels-Alder 655

MECANISMO CLAVE: La reacción de Diels-Alder 656
15.12 La reacción de Diels-Alder como ejemplo de una reacción pericíclica 663
15.13 Espectroscopía de absorción ultravioleta 666
Glosario del Capítulo 15 672
Problemas 675

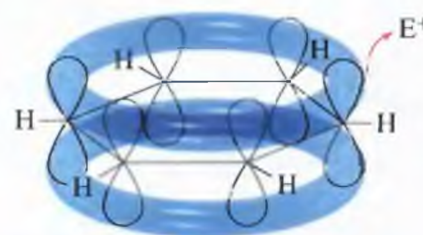
Capítulo 16
Compuestos aromáticos 679

16.1 Introducción: el descubrimiento del benceno 679
16.2 Estructura y propiedades del benceno 679
16.3 Los orbitales moleculares del benceno 684
16.4 El ciclobutadieno según la teoría de orbitales moleculares 686
16.5 Compuestos aromáticos, antiaromáticos y no aromáticos 688
16.6 La regla de Hückel 689
16.7 Derivación de la regla de Hückel de la teoría de orbitales moleculares 691
16.8 Iones aromáticos 692
16.9 Compuestos aromáticos heterocíclicos 697
16.10 Hidrocarburos aromáticos polinucleares 702
16.11 Alótropos aromáticos del carbono 704
16.12 Compuestos heterocíclicos fusionados 706
16.13 Nomenclatura de los derivados del benceno 707
16.14 Propiedades físicas del benceno y de sus derivados 709
16.15 Espectroscopía de los compuestos aromáticos 710
Glosario del Capítulo 16 713
Problemas 715



Capítulo 17
Reacciones de compuestos aromáticos 722

17.1 Sustitución electrofílica aromática 722
MECANISMO CLAVE: Sustitución electrofílica aromática 723
17.2 Halogenación del benceno 723
17.3 Nitración del benceno 726
17.4 Sulfonación del benceno 726
17.5 Nitración del tolueno: efecto de la sustitución con grupos alquilo 728
17.6 Sustituyentes activadores *orto* y *para*-orientadores 730
Resumen: Activadores *orto* y *para*-orientadores 733
17.7 Sustituyentes desactivadores *meta*-orientadores 734
Resumen: Desactivadores *meta*-orientadores 737
17.8 Sustituyentes halogenados: desactivadores, pero *orto*, *para*-orientadores 737
Resumen: Efectos orientadores de los sustituyentes 739
17.9 Efecto de múltiples sustituyentes sobre la sustitución electrofílica aromática 739
17.10 Alquilación de Friedel-Crafts 742
17.11 Acilación de Friedel-Crafts 746
Resumen: Comparación de la alquilación y acilación de Friedel-Crafts 748
17.12 Sustitución nucleofílica aromática 750
17.13 Reacciones de adición de los derivados del benceno 754
17.14 Reacciones de las cadenas laterales de los derivados del benceno 757
17.15 Reacciones de los fenoles 761
Resumen: Reacciones de los compuestos aromáticos 764
Glosario del Capítulo 17 767
Problemas 769



Capítulo 18
Cetonas y aldehídos 774

18.1 Compuestos carbonílicos 774
18.2 Estructura del grupo carbonilo 775
18.3 Nomenclatura de cetonas y aldehídos 775
18.4 Propiedades físicas de cetonas y aldehídos 778
18.5 Espectroscopía de cetonas y aldehídos 780
18.6 Importancia industrial de cetonas y aldehídos 787
18.7 Revisión de la síntesis de cetonas y aldehídos 787
18.8 Síntesis de cetonas y aldehídos a partir de 1,3-ditianos 791
18.9 Síntesis de cetonas a partir de ácidos carboxílicos 792
18.10 Síntesis de cetonas a partir de nitrilos 793
18.11 Síntesis de aldehídos y cetonas a partir de cloruros de ácido 793
Resumen: Síntesis de cetonas y aldehídos 795
18.12 Reacciones de cetonas y aldehídos: adición nucleofílica 797
MECANISMO CLAVE: Adiciones nucleofílicas a grupos carbonilo 800
18.13 La reacción de Wittig 800
18.14 Hidratación de cetonas y aldehídos 804
18.15 Formación de cianohidrinas 806
18.16 Formación de iminas 807
MECANISMO CLAVE: Formación de iminas 808
18.17 Condensaciones con hidroxilamina e hidrazinas 810
Resumen: Condensación de aminas con cetonas y aldehídos 811
18.18 Formación de acetales 811
MECANISMO CLAVE: Formación de acetales 812
Estrategias para resolver problemas: Propuesta de mecanismos de reacción 815
18.19 El uso de acetales como grupos protectores 817
18.20 Oxidación de aldehídos 818
18.21 Otras reducciones de cetonas y aldehídos 819
Resumen: Reacciones de cetonas y aldehídos 821
Glosario del Capítulo 18 824
Problemas 827

Capítulo 19
Aminas 836

19.1 Introducción 836
19.2 Nomenclatura de las aminas 837
19.3 Estructura de las aminas 839
19.4 Propiedades físicas de las aminas 841
19.5 Basicidad de las aminas 842
19.6 Efectos sobre la basicidad de las aminas 844
19.7 Sales de amonio 846
19.8 Sales de amonio y catalizadores de transferencia de fase 848
19.9 Espectroscopía de las aminas 849
19.10 Reacciones de las aminas con cetonas y aldehídos (revisión) 854
19.11 Sustitución aromática en arilaminas y piridina (revisión) 854
19.12 Alquilación de aminas con haluros de alquilo 858
19.13 Acilación de aminas con cloruros de ácido 859
19.14 Formación de sulfonamidas 861
19.15 Aminas como grupos salientes: la eliminación de Hofmann 862
19.16 Oxidación de aminas. La eliminación de Cope 865



mapa de potencial electrostático de la trimetilamina

19.17 Reacciones de aminas con ácido nitroso 868
19.18 Reacciones de las sales de diazonio aromáticas 870
Resumen: Reacciones de las aminas 874
19.19 Síntesis de aminas 877
Resumen: Síntesis de aminas 887
Glosario del Capítulo 19 890
Problemas 892

Capítulo 20
Ácidos carboxílicos 900

20.1 Introducción 900
20.2 Nomenclatura de los ácidos carboxílicos 900
20.3 Estructura y propiedades físicas de los ácidos carboxílicos 904
20.4 Acidez de los ácidos carboxílicos 906
20.5 Sales de ácidos carboxílicos 909
20.6 Fuentes comerciales de los ácidos carboxílicos 912
20.7 Espectroscopía de los ácidos carboxílicos 913
20.8 Síntesis de los ácidos carboxílicos 918
Resumen: Síntesis de los ácidos carboxílicos 920
20.9 Reacciones de los ácidos carboxílicos y sus derivados. Sustitución nucleofílica en el grupo acilo 921
20.10 Condensación de los ácidos con los alcoholes: la esterificación de Fischer 922
MECANISMO CLAVE: Esterificación de Fischer 923
20.11 Síntesis y aplicaciones de los cloruros de ácido 925
20.12 Esterificación con diazometano 928
20.13 Condensación de ácidos con aminas: síntesis directa de amidas 928
20.14 Reducción de los ácidos carboxílicos 929
20.15 Alquilación de los ácidos carboxílicos para obtener cetonas 931
Resumen: Reacciones de los ácidos carboxílicos 931
Glosario del Capítulo 20 933
Problemas 934

Capítulo 21
Derivados de los ácidos carboxílicos 940

21.1 Introducción 940
21.2 Estructura y nomenclatura de los derivados de ácido 941
21.3 Propiedades físicas de los derivados de ácidos carboxílicos 947
21.4 Espectroscopía de los derivados de ácidos carboxílicos 950
21.5 Interconversión entre los derivados de ácidos mediante sustitución nucleofílica en el grupo acilo 957
MECANISMO CLAVE: Mecanismo de adición-eliminación en la sustitución nucleofílica en el grupo acilo 957
21.6 Sustitución nucleofílica en el grupo acilo catalizada por ácidos 964
Estrategias para resolver problemas: Propuestas de mecanismos de reacción 965
21.7 Hidrólisis de los derivados de ácidos carboxílicos 968
21.8 Reducción de los derivados de ácidos 972
21.9 Reacciones de los derivados de ácidos con reactivos organometálicos 975
21.10 Resumen de la química de los cloruros de ácido 976
21.11 Resumen de la química de los anhídridos de ácido 978
21.12 Resumen de la química de los ésteres 981
21.13 Resumen de la química de las amidas 984
21.14 Resumen de la química de los nitrilos 987
21.15 Tioésteres 988

21.16 Ésteres y amidas del ácido carbónico 990
Glosario del Capítulo 21 992
Problemas 994

Capítulo 22
Sustituciones en alfa, y condensaciones de enoles y de iones enolato 1003

22.1 Introducción 1003
22.2 Enoles e iones enolato 1004
22.3 Halogenación en alfa de cetonas 1007
22.4 Bromación en alfa de ácidos: la reacción de HVZ (Hell-Volhard-Zelinsky) 1012
22.5 Alquilación de iones enolato 1013
22.6 Formación y alquilación de enaminas 1015
22.7 Condensación aldólica de cetonas y aldehídos 1017
MECANISMO CLAVE: Condensación aldólica catalizada por una base 1018
22.8 Deshidratación de aldoles 1020
MECANISMO CLAVE: Deshidratación de un aldol 1021
22.9 Condensaciones aldólicas cruzadas 1021
Estrategias para resolver problemas: Propuesta de mecanismos de reacción 1022
22.10 Ciclaciones aldólicas 1025
22.11 Diseño de síntesis utilizando condensaciones aldólicas 1026
22.12 La condensación de Claisen de ésteres 1027
MECANISMO CLAVE: Condensación de Claisen 1028
22.13 La condensación de Dieckmann: un tipo de ciclación de Claisen 1031
22.14 Condensaciones de Claisen cruzadas 1031
22.15 Síntesis empleando compuestos β-dicarbonílicos 1034
22.16 La síntesis malónica 1036
22.17 La síntesis acetilacética 1039
22.18 Adiciones conjugadas: la reacción de Michael 1042
MECANISMO CLAVE: Adiciones 1,2 y 1,4 1043
22.19 La anillación de Robinson 1046
Estrategias para resolver problemas: Propuesta de mecanismos de reacción 1047
Resumen: Adiciones y condensaciones de enolatos 1049
Glosario del Capítulo 22 1051
Problemas 1052



Capítulo 23
Carbohidratos y ácidos nucleicos 1057

23.1 Introducción 1057
23.2 Clasificación de los hidratos de carbono 1058
23.3 Monosacáridos 1059
23.4 Diastereómeros *eritro* y *treo* 1062
23.5 Epímeros 1063
23.6 Estructura cíclica de los monosacáridos 1064
23.7 Anómeros de los monosacáridos. Mutarrotación 1068
23.8 Reacciones de los monosacáridos: reacciones secundarias en medio básico 1070
23.9 Reducción de los monosacáridos 1072
23.10 Oxidación de los monosacáridos. Los azúcares reductores 1073
23.11 Los azúcares no reductores: formación de glicósidos 1075
23.12 Formación de éteres y ésteres 1078
23.13 Reacciones con fenilhidrazina: formación de osazonas 1080
23.14 Acortamiento de la cadena: degradación de Ruff 1081

23.15 Alargamiento de la cadena: síntesis de Kiliani-Fischer 1081
Resumen: Reacciones de los azúcares 1083
23.16 La prueba de Fischer de la configuración de la glucosa 1085
23.17 Determinación del tamaño del anillo. Escisión de azúcares con ácido peryódico 1088
23.18 Disacáridos 1090
23.19 Polisacáridos 1095
23.20 Ácidos nucleicos: introducción 1098
23.21 Ribonucleósidos y ribonucleótidos 1100
23.22 La estructura del ácido ribonucleico 1102
23.23 La desoxirribosa y la estructura del ácido desoxirribonucleico 1102
23.24 Funciones adicionales de los nucleótidos 1106
Glosario del Capítulo 23 1108
Problemas 1111

Capítulo 24
Aminoácidos, péptidos y proteínas 1114

24.1 Introducción 1114
24.2 Estructura y estereoquímica de los α-aminoácidos 1115
24.3 Propiedades ácido-base de los aminoácidos 1119
24.4 Puntos isoeléctricos y electroforesis 1121
24.5 Síntesis de aminoácidos 1123
Resumen: Síntesis de aminoácidos 1127
24.6 Resolución de los aminoácidos 1128
24.7 Reacciones de los aminoácidos 1129
Resumen: Reacciones de aminoácidos 1131
24.8 Estructura y nomenclatura de péptidos y proteínas 1132
24.9 Determinación de la estructura de los péptidos 1136
24.10 Síntesis de péptidos en solución 1142
24.11 Síntesis de péptidos en fase sólida 1145
24.12 Clasificación de las proteínas 1151
24.13 Niveles de la estructura de las proteínas 1151
24.14 Desnaturalización de las proteínas 1154
Glosario del Capítulo 24 1156
Problemas 1158

Capítulo 25
Lípidos 1162

25.1 Introducción 1162
25.2 Ceras 1162
25.3 Triglicéridos 1163
25.4 Saponificación de grasas y aceites. Jabones y detergentes 1166
25.5 Fosfolípidos 1170
25.6 Esteroides 1171
25.7 Prostaglandinas 1174
25.8 Terpenos 1175
Glosario del Capítulo 25 1179
Problemas 1180



Capítulo 26
Polímeros sintéticos 1182

26.1 Introducción 1182
26.2 Polímeros de adición 1183
26.3 Estereoquímica de los polímeros 1189
26.4 Control estereoquímico de la polimerización. Catalizadores de Ziegler-Natta 1190
26.5 Gomas naturales y sintéticas 1190
26.6 Copolímeros de dos o más monómeros 1192
26.7 Condensación de polímeros 1192
26.8 Estructura y propiedades de los polímeros 1196
Glosario del Capítulo 26 1198
Problemas 1200

Apéndices

1A Posiciones de absorción de protones en RMN, en varios entornos estructurales 1204
1B Constantes de acoplamiento espín-espín 1205
1C Desplazamientos químicos de ^{13}C en los compuestos orgánicos 1205
2A Grupos de frecuencias características en el infrarrojo 1206
2B Absorciones en el infrarrojo características de los grupos funcionales 1209
3 Las reglas de Woodward-Fieser para predecir los espectros del ultravioleta-visible 1211
4A Métodos y sugerencias para proponer mecanismos 1215
4B Sugerencias para desarrollar síntesis de varios pasos 1218
5 Valores de pK_a de compuestos representativos 1219

Esquemas de Mecanismos y Mecanismos clave

CAPÍTULO 4 Halogenación vía radicales libres 127
CAPÍTULO 6 Bromación alílica 221
La reacción S_N2 225
Inversión de la configuración en las reacciones S_N2 237
La reacción S_N1 239
Racemización en las reacciones S_N1 242
Transposición de hidruro en las reacciones S_N1 244
Transposición de metilo en la reacción S_N1 245
La reacción E1 248
Reordenamientos en la reacción E1 250
La reacción E2 252
CAPÍTULO 7 Deshidrohalogenación a través del mecanismo E2 291
Estereoquímica de la reacción E2 293
Dibromación E2 en la formación de un dibromuro vecinal 297
Deshidratación de un alcohol catalizada por un ácido 300
CAPÍTULO 8 Adición electrofílica a alquenos 315
Adición iónica de HBr a un alqueno 316
Adición radicalaria de HBr a un alqueno 319
Hidratación de un alqueno catalizada por ácidos 323

Oximercuriación de un alqueno 325
Hidroboración de un alqueno 329
Oxidación de un trialquilborano 332
Adición de halógenos a alquenos 339
Formación de halohidrinas 341
Epoxidación de alquenos 344
Apertura de epóxidos catalizada por ácidos 345

CAPÍTULO 9 Reducción de un alquino con un metal en amoniaco líquido 388
Tautomería ceto-enólica catalizada por ácidos 392

CAPÍTULO 10 Reacciones de Grignard 423
Reducción de un grupo carbonilo con hidruros 432

CAPÍTULO 11 Reacción de un alcohol terciario con HBr (S_N1) 458
Reacción de un alcohol primario con HBr (S_N2) 458
Reacción de alcoholes con PBr_3 462
Revisión: Deshidratación de un alcohol catalizada por un ácido 464
La transposición pinacolínica 472
La síntesis de Williamson de éteres 478

CAPÍTULO 14 Ruptura de un éter con HBr 614
Apertura de un epóxido catalizada por ácidos 622
Apertura de un epóxido catalizada por ácidos en una solución alcohólica 623
Apertura de un epóxido catalizada por bases 626

CAPÍTULO 15 Adición 1,2 y 1,4 a dienos conjugados 646
Bromación alílica radicalaria 649
La reacción de Diels-Alder 656

CAPÍTULO 17 Sustitución electrofílica aromática 723
Bromación de benceno 723
Nitración de benceno 726
Sulfonación de benceno 727
Alquilación de Friedel-Crafts 743
Acilación de Friedel-Crafts 747
Sustitución nucleofílica aromática (adición-eliminación) 751
Sustitución nucleofílica aromática 753
La reducción de Birch 756

CAPÍTULO 18 Adiciones nucleofílicas al grupo carbonilo 800
La reacción de Wittig 802
Hidratación de cetonas y aldehídos 804
Formación de cianohidrinas 806
Formación de iminas 808
Formación de acetales 812
Reducción de Wolff-Kishner 821

CAPÍTULO 19 Sustitución electrofílica aromática de la piridina 856
Sustitución nucleofílica aromática de la piridina 857
Acilación de una amina con un cloruro de ácido 859
Eliminación de Hofmann 863
Eliminación de Cope de un óxido de amina 867
Diazoación de una amina 868
Transposición de Hofmann 886

CAPÍTULO 20 Sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo de un éster 922
Esterificación de Fischer 923
Esterificación con diazometano 928

CAPÍTULO 21 Mecanismo de adición-eliminación en la sustitución nucleofílica en el grupo acilo 957
Transformación de un cloruro de ácido en un anhídrido 959
Transformación de un cloruro de ácido en un éster 960
Transformación de un cloruro de ácido en una amida 960
Transformación de un anhídrido de ácido en un éster 961
Transformación de un anhídrido de ácido en una amida 961
Transformación de un éster en una amida (amonólisis de un éster) 962
Transesterificación 967
Saponificación de un éster 968
Hidrólisis de una amida en medio básico 970
Hidrólisis de una amida en medio ácido 971
Hidrólisis catalizada por una base de un nitrilo 972
Reducción de un éster por un hidruro 973
Reacción de un éster con dos moles de un reactivo de Grignard 975

CAPÍTULO 22 Sustitución en alfa 1003
Adición de un enolato a cetonas y aldehídos (condensación) 1003
Sustitución de un enolato en un éster (condensación) 1004
Tautomería ceto-enólica catalizada por una base 1004
Tautomería ceto-enólica catalizada por un ácido 1005
Halogenación promovida por una base 1008
Pasos finales de la reacción del haloformo 1009
Halogenación catalizada por un ácido 1011
Condensación aldólica catalizada por una base 1018
Condensación aldólica catalizada por un ácido 1020
Deshidratación de un aldol 1021
Condensación de Claisen 1028
Adiciones 1,2 y 1,4 1043

CAPÍTULO 23 Formación de un hemiacetal cíclico 1064
Epimerización de la glucosa catalizada por una base 1071
Reordenamientos enodiol catalizados por una base 1072

CAPÍTULO 26 Polimerización radicalaria 1185
Polimerización catiónica 1186
Polimerización aniónica 1188

Soluciones de los problemas seleccionados A1

Créditos de las fotografías CF1

Índice I1

PREFACIO

Al estudiante

Al comenzar tus estudios de química orgánica, puedes sentirte abrumado debido al gran número de compuestos, nombres, reacciones y mecanismos a los que te enfrentas. Incluso podrías preguntarte si podrás aprender todos los contenidos en solamente un año. La función más importante de un libro de texto es organizar el material con objeto de mostrar cómo la mayor parte de la química orgánica se resume en unos pocos principios básicos, y muchas extensiones y aplicaciones de estos principios. Se requiere relativamente poco esfuerzo memorístico cuando se entienden la mayor parte de los conceptos y se desarrollan las habilidades necesarias para aplicarlos. Francamente, yo tengo poca memoria, y odio memorizar listas de información. No recuerdo los datos específicos de la mayoría de las reacciones y mecanismos de este libro, pero esto lo puedo resolver recordando unos pocos principios básicos, tales como: «La deshidratación de un alcohol generalmente transcurre por mecanismos E1».

No obstante, tendrás que aprender algunos datos y principios fundamentales para utilizarlos como «vocabulario» de trabajo de cada capítulo. Como estudiante, aprendí esto cuando suspendí mi segundo examen de química orgánica. Pensé que la química orgánica sería como la química general, donde podría memorizar un par de ecuaciones y presentarme al examen; por ejemplo, en el capítulo de los gases ideales, memorizaría $pv = nRT$, y estaría preparado para hacer el examen. Cuando intenté hacer lo mismo en química orgánica, suspendí el examen. Nosotros aprendemos de nuestros errores, y yo aprendí mucho de ellos en química orgánica.

Al escribir este libro, he intentado destacar un número reducido de datos y principios importantes que se deberían aprender antes de comenzar a resolver los problemas. Por ejemplo, de los cientos de mecanismos de reacción que se muestran en este libro, alrededor de veinte son los mecanismos fundamentales que se pueden combinar para ilustrar mecanismos más largos y complicados. He resaltado estos mecanismos fundamentales en cuadros denominados *mecanismos clave* para destacar su importancia. La espectroscopía es otra área donde el estudiante podría sentirse presionado a memorizar cientos de datos, tal como el desplazamiento químico en RMN y las frecuencias de vibración de IR. Yo no podría hacer eso, por lo que siempre he aprendido alrededor de una docena de desplazamientos químicos de RMN y en torno a una docena de frecuencias de vibración de IR, conociendo, además, cómo son afectados por otros factores. Estas frecuencias fundamentales de vibración de IR las he incluido en la Tabla 12.2 y los desplazamientos químicos de RMN en la Tabla 13.3.

No intentes memorizar de cualquier manera la materia de este curso. El aprendizaje no funciona así, tienes que entender el porqué de las cosas para que puedas aplicar los contenidos del libro. Además, no pienses (tal como dije anteriormente) que te defenderás sin memorizar *nada*. Lee el capítulo, escucha cuidadosamente las explicaciones en la clase, y *trabaja los problemas*. Los problemas te dirán si has entendido o no los contenidos. Si puedes hacer los problemas, harás bien los exámenes. Si no puedes hacer los problemas, probablemente tampoco serás capaz de hacer los exámenes. Trabajar de manera activa y continua en la resolución de problemas es un aspecto clave para el aprendizaje.

A continuación incluyo alguno de los consejos que doy a mis alumnos a principio de curso:

1. Lee el texto antes de las explicaciones de la clase (aproximadamente de 13 a 15 páginas por clase). Sabiendo lo que se espera de la explicación y lo contenido en el libro, puedes tomar menos notas, y utilizar más tiempo escuchando y atendiendo las explicaciones del profesor.
2. Después de las explicaciones, revisa tus notas y el libro, y haz los problemas del capítulo correspondiente. Además, lee el texto que corresponda a la clase siguiente.
3. Si no entiendes algo, visita a tu profesor lo antes posible, durante las horas de atención al alumno, y de esta manera no te retrasarás. Cuando tengas dificultades en la resolución de problemas, consúltalo con tu profesor.
4. Cuando estudies para un examen, comienza revisando cada capítulo y tus notas, y después concéntrate en los problemas que están al final del capítulo. Si es posible, utiliza también exámenes anteriores para practicar.

Recuerda las dos «reglas de oro» de la química orgánica:

1. **¡NO TE QUEDES ATRÁS!** El curso avanza demasiado rápido y es duro ponerse al día.
2. **HAZ MUCHOS PROBLEMAS.** Todo el mundo necesita practicar y la resolución de los problemas te mostrará aquellos aspectos que necesites trabajar más.

Ayudas al estudio

Se incluyen varios tipos de ayuda al estudio para enfatizar y revisar los puntos más importantes.

Tablas resumen Aquí se resume una gran cantidad de material. Este tipo de tablas se introduce para comparar y contrastar este material. Por ejemplo, la siguiente tabla resumen compara los factores que afectan a las reacciones S_N1 y S_N2.

RESUMEN Sustituciones nucleofílicas

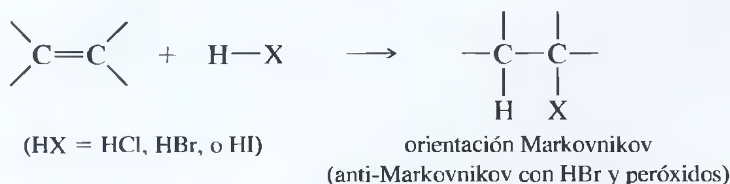
	S_N1	S_N2
Factores condicionantes		
nucleófilo	los nucleófilos débiles son idóneos OK	se necesitan nucleófilos fuertes
sustrato (RX)	$3° > 2°$	$CH_3X > 1° > 2°$
disolvente	se necesitan buenos disolventes ionizantes	amplia variedad de disolventes
grupo saliente	se requieren buenos grupos salientes	se requieren buenos grupos salientes
otros	$AgNO_3$ facilita la ionización	
Características		
cinéticas	primer orden, k_r[RX]	segundo orden, k_r[RX][Nuc:$^-$]
estereoquímica	mezcla de inversión y retención	inversión completa
reordenamientos	usuales	imposibles

Resúmenes de reacciones Al final de cada sección sobre la síntesis o la reactividad de un grupo funcional (por ejemplo, «Reacciones de los alquenos»), aparece una tabla resumen para poder hacer una revisión eficaz del tema. Cada resumen, con un fondo de color azul, incluye referencias cruzadas a las reacciones que se discuten en otra parte del libro.

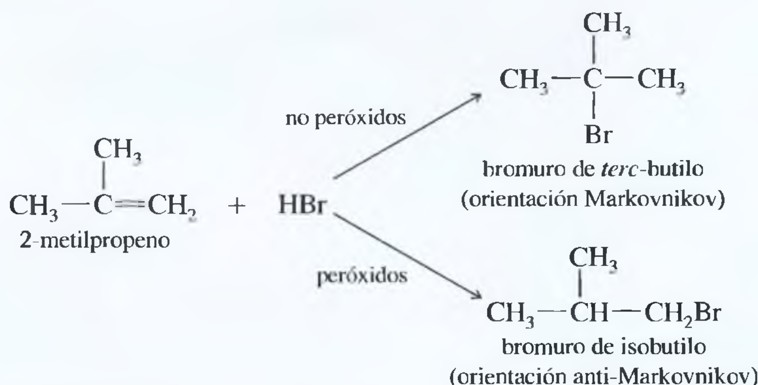
RESUMEN Reacciones de los alquenos

1. Adiciones electrofílicas

(*a*) *Adición de haluros de hidrógeno* (Sección 8.3)



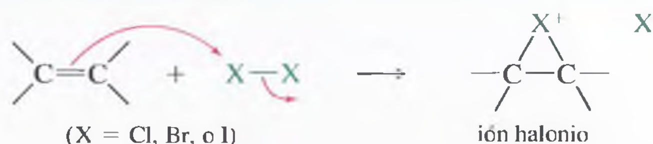
Ejemplo



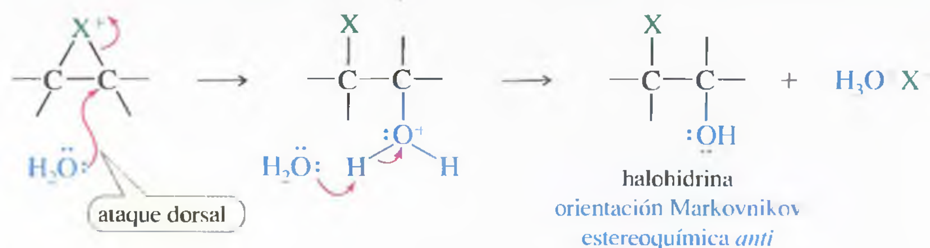
Cuadros de mecanismos En esta edición he añadido una nueva forma de diseño para ayudar a encontrar fácilmente los mecanismos importantes cuando se revise un capítulo. Estos cuadros de mecanismos (un total aproximado de cien) tienen un gran encabezamiento en azul para que se vea y se localice fácilmente en cada capítulo; por favor, hacedme saber si conocéis formas más fáciles de hacerlo. A la hora de elegir qué mecanismos poner en estos cuadros, he intentado incluir la mayoría de los mecanismos estándar con los que los estudiantes pueden trabajar y han de entender después de haber acabado cada capítulo.

MECANISMO Formación de halohidrinas

Paso 1: formación de un ión halonio.



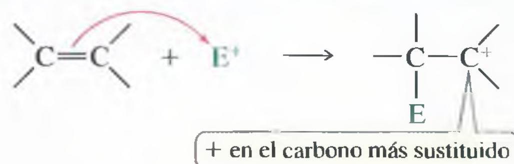
Paso 2: el agua rompe el ión halonio y la desprotonación da lugar a la halohidrina.



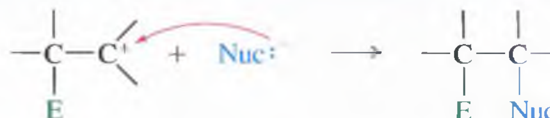
Los más importantes de estos mecanismos (alrededor de veinte) se incluyen en los cuadros de *mecanismos clave*. Son los principios mecanísticos fundamentales que explican el funcionamiento de los procesos en la química orgánica (y la bioquímica). Éstos son los elementos que componen la mayoría de los otros mecanismos más largos que se incluyen en este libro. Cuando pasen treinta años, incluso si no recordaras ninguna otra cosa del curso de química orgánica, espero, sin embargo, que todavía entiendas estos mecanismos fundamentales que interpretan cómo reaccionan los compuestos.

MECANISMOS CLAVE Adición electrofílica a alquenos

Paso 1: el ataque de un electrófilo al enlace pi forma un carbocatión.



Paso 2: el ataque de un nucleófilo da lugar al producto de adición.



Problemas Los problemas incluidos a lo largo de cada capítulo aparecen justamente después de las secciones relevantes del texto. Estos problemas proporcionan una revisión inmediata y un refuerzo para el aprendizaje, ayudando a que el alumno esté seguro de que entiende suficientemente bien cada sección antes de pasar al capítulo siguiente. Después,

los problemas del final de cada capítulo facilitan la revisión del tema y proporcionan una práctica adicional. El profesor puede elegir, de entre éstos, problemas específicos para reforzar sus explicaciones. Los problemas con asteriscos rojos (*) son más difíciles, y requieren más esfuerzo y quizás información complementaria a la que aparece en los capítulos.

Problemas resueltos Cuando se cree conveniente, se incluyen problemas resueltos (con un fondo beige) para explicar cómo se pueden resolver determinados tipos de problemas y qué clase de respuesta se espera; por ejemplo, un problema resuelto podría tratar sobre un mecanismo con objeto de enseñar cuáles son las etapas del mismo e indicar cómo se desplazan los electrones, utilizando flechas rojas curvadas.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

La deshidratación de los alcoholes normalmente transcurre por eliminación E1 del alcohol protonado. La reactividad es:



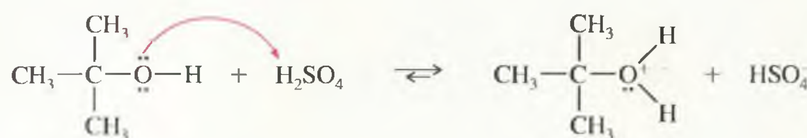
Los reordenamientos son habituales.

PROBLEMA RESUELTO 7.5

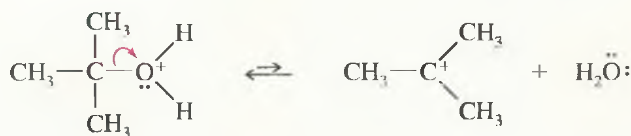
Proponga un mecanismo para la deshidratación del *terc*-butanol catalizada por ácido sulfúrico.

SOLUCIÓN

El primer paso es la protonación del grupo hidroxilo, convirtiéndose en un buen grupo saliente.



El segundo paso es la escisión del enlace C—O en el alcohol protonado para dar lugar a un carbocatión.



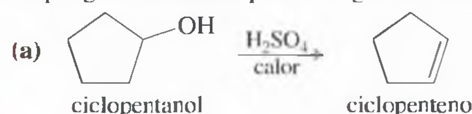
La abstracción de un protón completa el mecanismo.



PROBLEMA 7.25

Proponga mecanismos para las siguientes reacciones:

(a)



A continuación de los problemas resueltos normalmente se proponen otros problemas para dar a los estudiantes la oportunidad inmediata de practicar los principios que se tratan en los problemas resueltos anteriores.

Glosarios Cada capítulo finaliza con un glosario que define y explica los términos técnicos introducidos en el capítulo. Los términos nuevos que se definen en el glosario se escriben en negrita la primera vez que aparecen en el capítulo. No se debe pensar en el glosario únicamente como un diccionario para buscar palabras, para eso es mejor el Índice. La verdadera finalidad que tienen los glosarios es servir de soporte al estudio, para revisar los contenidos. Consultad el glosario después de leer cada capítulo, esto os ayudará a estimular la memoria a medida que leáis las definiciones. Comprobad que entendéis y sois capaces de usar todos los términos nuevos.

Glosario del Capítulo 8

Adición Reacción que implica un aumento del número de grupos unidos al alqueno y una disminución en el número de instauraciones. (p. 314)

Adición *anti*: adición en la cual se añaden dos grupos, de forma opuesta, a un doble enlace (como en la adición del Br_2). (p. 326)

Adición electrofílica: adición en la cual primero se une a un carbono de un doble enlace un grupo electrófilo y, después, al otro carbono un nucleófilo. (p. 315)

Adición *sin*: en este tipo de adición se añaden dos grupos al mismo lado del doble enlace (como en la hidroxilación con tetraóxido de osmio). (p. 326)

Polímero de adición (polímeros de alargamiento de cadena) Un polímero que se forma por la adición secuencial rápida de una molécula a una cadena polimérica en crecimiento, generalmente a través de un intermedio reactivo (catión, radical o anión), en el extremo final de la cadena. (p. 352)

Alcoximercuriación La adición de acetato de mercurio a un alqueno en una solución alcohólica, con formación de un intermedio alcoximercúrico. La desmercuriación da lugar a un éter. (p. 326)

Estrategias para resolver problemas Las estrategias para resolver problemas (que aparecen con un fondo verde) sugieren métodos para abordar problemas complicados, como aquellos que requieren mecanismos y desarrollar síntesis en varios pasos. Los alumnos a menudo tienen dificultades para saber cómo resolver un problema, por lo que proponemos estrategias para ayudarles a realizarlo de forma más sencilla. A pesar de que la química orgánica no puede reducirse a un proceso rutinario que garantice una respuesta, los químicos con experiencia, de forma instintiva, resuelven los problemas por vías que conducen de forma más probable a la respuesta. Las sugerencias que se hacen para resolver los problemas se aproximan a lo que un químico con experiencia probablemente haría; sirven como punto de partida, no como una forma garantizada de llegar a las respuestas.

ESTRATEGIAS PARA RESOLVER PROBLEMAS
Síntesis orgánica

Los haluros de alquilo y los alquenos se obtienen de otros compuestos, y se convierten fácilmente en otros grupos funcionales. Esta flexibilidad hace que sean útiles como reactivos e intermedios en la síntesis orgánica. Los alquenos son particularmente importantes en la síntesis industrial, ya que son baratos y disponibles en grandes cantidades a partir del *cracking* y deshidrogenación de las fracciones del petróleo.

La **síntesis orgánica** es la preparación de los compuestos que se desea a partir de sustancias que sean fácilmente disponibles. La síntesis es una de las áreas más extensas de la química orgánica, y casi cada capítulo de este libro trata en alguna forma la síntesis orgánica. Una síntesis puede ser una reacción en un solo paso, o puede implicar muchos pasos e incorporar una estrategia sutil para conseguir el esqueleto carbonado con todos los grupos funcionales en las posiciones correctas.

Muchos de los problemas de este libro son problemas de síntesis. En algunos problemas de síntesis, se pregunta cómo convertir una determinada sustancia en otra. En algunos problemas solamente se necesita un paso para resolverlos, mientras que otros pueden requerir varios y tener varias respuestas correctas. Cuando se resuelven problemas de síntesis en varios pasos, a menudo es útil analizar el problema hacia atrás: comenzar con el producto que se quiere obtener (llamado *compuesto diana*) y ver mentalmente cómo podría descomponerse para dar los reactivos iniciales. Esta forma de trabajar hacia atrás en la síntesis se conoce con el nombre de **análisis retrosintético**.

SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

Para mover un protón (como en una tautomeria) en condiciones ácidas, intenta añadir un protón en la nueva posición, después quítalo de la antigua posición.

Sugerencias para resolver problemas Estas sugerencias (encabezamientos verdes al principio de la columna) se hacen para que se recuerden datos o principios que probablemente serán útiles a la hora de resolver los problemas. Son las recomendaciones que doy a mis propios alumnos cuando les ayudo a resolverlos y a revisar los exámenes. Estos ejemplos a veces se pasan por alto pero juegan un papel importante para poder resolver los problemas.

Pautas esenciales para resolver problemas Estas pautas se dan al final de cada capítulo con objeto de recordar las destrezas que se necesitan para resolver los problemas típicos que van asociados al contenido de cada capítulo. Cuando se acaba un capítulo, estas pautas pueden contener los conceptos que se necesitan revisar, o pueden sugerir tipos de problemas y soluciones que no se han realizado anteriormente. Revisar las pautas para resolver problemas a menudo es una buena forma de comenzar a hacer los problemas del final del capítulo.

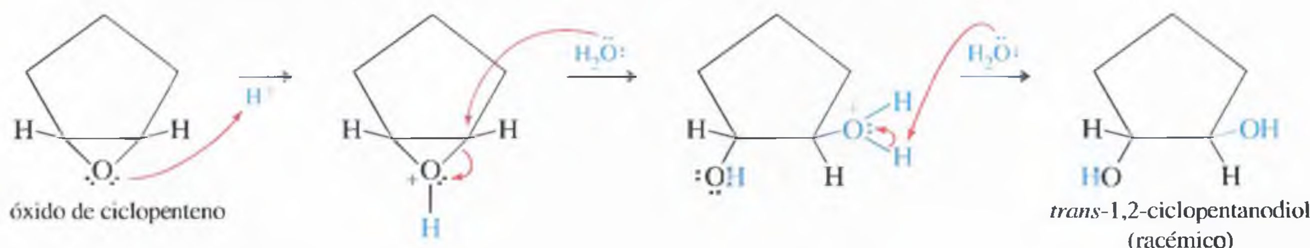
Pautas esenciales para resolver los problemas del Capítulo 8

1. Predecir los productos de adiciones, oxidaciones, reducciones y rupturas de alquenos, incluyendo:
   (a) Orientación de la reacción (regioquímica).
   (b) Estereoquímica.
2. Proponer mecanismos lógicos para explicar los productos observados en las reacciones de los alquenos, incluyendo la regioquímica y la estereoquímica.
3. Usar análisis retrosintéticos para resolver los problemas de síntesis que tienen varios pasos con alquenos como reactivos, intermedios o productos.
4. Cuando más de un método sea posible para llevar a cabo una transformación química, elegir el mejor método y explicar sus ventajas.
5. Utilizar la información que proporcionan los productos de las reacciones, tal como la ozonólisis, para determinar la estructura de un alqueno desconocido.

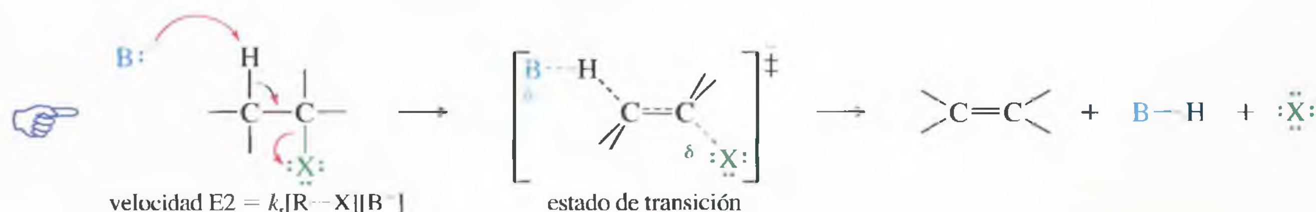
Utilización de colores para ayudar a la organización de los contenidos El color se utiliza para resaltar los hechos más significativos de tal manera que sea fácil localizarlos: el fondo azul de las tablas resumen y el beige para los problemas resueltos son ejemplos que ya se han citado anteriormente.

1. Las características de los problemas resueltos; el color de fondo para las estrategias y pautas de los problemas resueltos, y el encabezamiento para los ejemplos de los problemas resueltos, están en color verde.
2. Las definiciones y reglas clave están en color **azul.**

   REGLA DE MARKOVNIKOV: la adición de un protón a un doble enlace de un alqueno da lugar a un producto con el protón unido al átomo de carbono que tiene el mayor número de átomos de hidrógeno.
3. Las flechas rojas curvadas se usan para indicar la transferencia de electrones, para indicar cómo se mueven los electrones en el transcurso de una reacción.



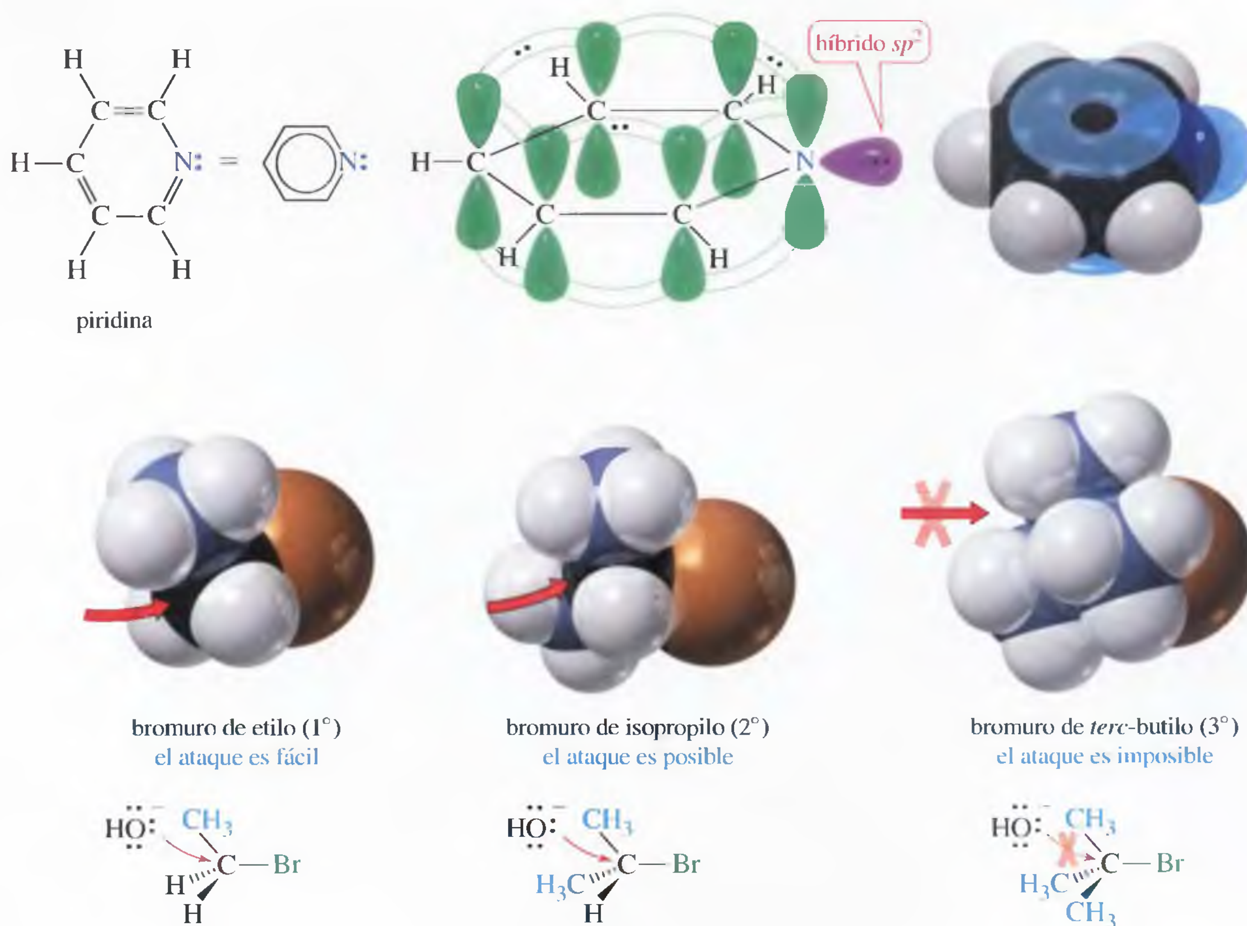
4. Un símbolo con forma de mano azul apuntando indica la introducción de una reacción importante. En la mayoría de los casos, después de esta reacción general seguirán ejemplos específicos y variaciones de ese tipo de reacción.

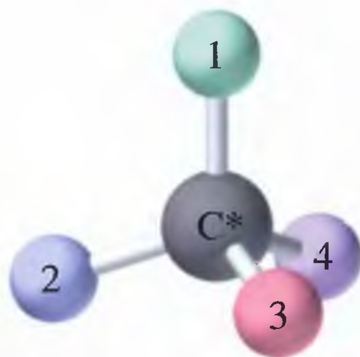


La variedad de colores disponibles hace posible enmarcar y distinguir aspectos clave de las reacciones, estructuras y representaciones moleculares; distinguir átomos y enlaces dentro de las moléculas, así como estados de transición.

Ocasionalmente se introducen notas en los márgenes de la página que resaltan la gran cantidad de usos biológicos, médicos, industriales y cotidianos que tiene la química orgánica. Estas notas en el margen se añaden para proporcionar una conexión directa entre los conceptos de la química orgánica y otros conceptos de la vida real.

El fenol inicialmente se llamó ácido carbólico porque fue aislado de las fracciones ácidas del alquitrán del carbón. Es altamente corrosivo y se absorbe rápidamente a través de la piel, por lo que se ha de manejar con cuidado.





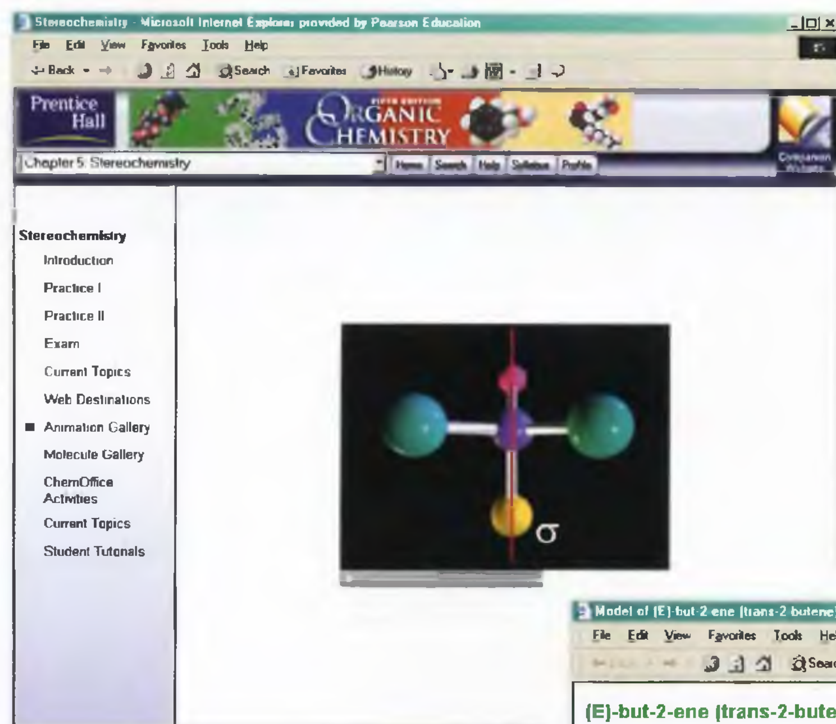
Siempre me ha interesado la opinión de los alumnos que utilizan este libro. Si alguien tiene alguna sugerencia para ver cómo se podría mejorar este libro, o si se encuentra algún error, por favor, háganmelo saber (L. G. Wade, Whitman College, Walla Walla, WA, 99362. E-mail: wadelg@whitman.edu). Las sugerencias que se me hacen las tomo muy en serio y cientos de ellas aparecen en este libro; por ejemplo, el alumno de Whitman, Brian Lian, sugirió la Figura 21.9, y el alumno de la Universidad de Minnesota (y piloto de carreras), Jim Coleman, me dio la información del uso del metanol en Indianápolis.

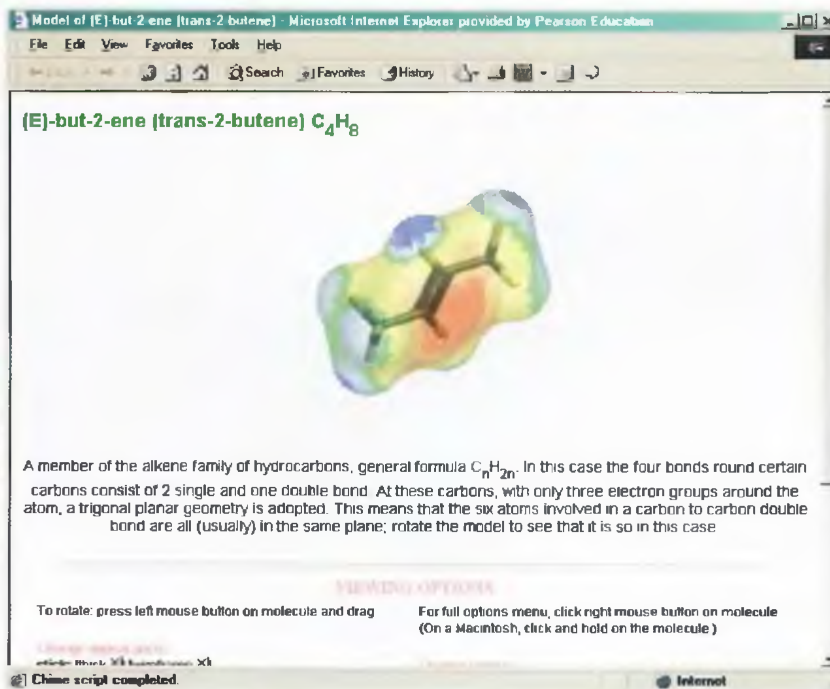
Buena suerte cuando estudiéis química orgánica. Estoy seguro de que disfrutaréis con este curso, especialmente si se está relajado y se demuestra interés en cómo los compuestos orgánicos influyen en nuestras vidas. El objetivo al escribir este libro ha sido el de hacer el proceso de aprendizaje un poco más fácil: desarrollar los conceptos de forma que estén encadenados de manera lógica, tal que se pueda pasar fácilmente de unos a otros. Los ejemplos y las sugerencias para resolver problemas han ayudado a mis alumnos, y espero que algunos de ellos os sea de ayuda para aprender y usar el material de este libro. Incluso si vuestra memoria es peor que la mía (muy poco probable), también seréis capaces de entender la química orgánica. Espero que esto sea una buena experiencia de aprendizaje para todos vosotros.

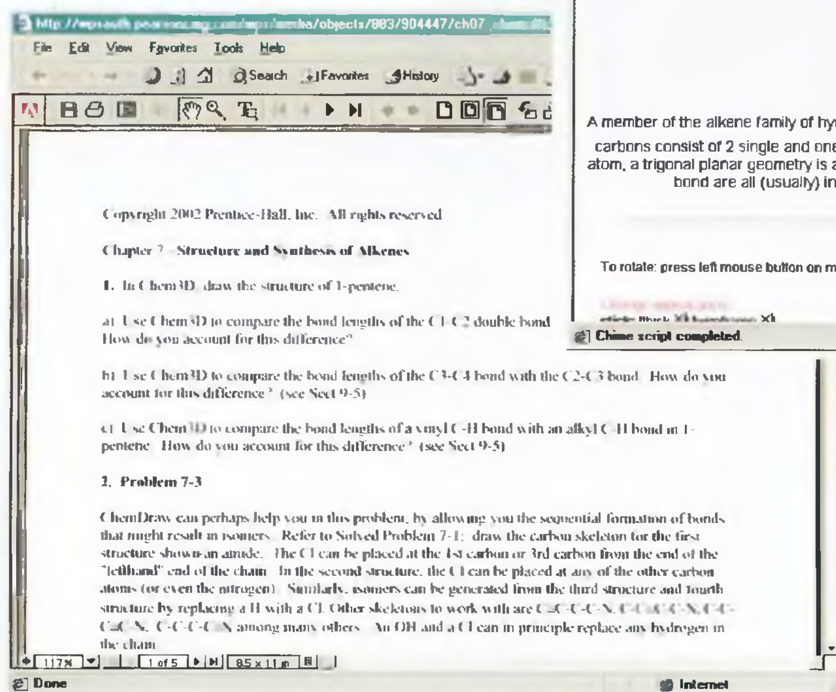
Página web asociada al libro de texto de Wade: www.prenhall.com/wade
Los alumnos y profesores pueden usar este recurso de forma gratuita. Los profesores también pueden usar la herramienta de Gestión de la Programación del curso en esta página web para elaborar la programación de su curso, la cual puede ser accesible en cualquier momento para los estudiantes, y puede incluir ejercicios para realizar *on-line* o material didáctico para imprimir.

La página web asociada es un recurso importante para los alumnos de cara al autoaprendizaje. Varios grupos de *Ejercicios Prácticos* en formato de respuesta múltiple sirven para probar lo que se ha entendido de cada capítulo. Se proporcionan sugerencias para cada cuestión, y si los alumnos someten algún examen o test *on-line* para ser evaluado, se les responde de manera inmediata y específica.

Varias galerías contienen elementos interactivos que ayudan a explicar los conceptos difíciles contenidos en un capítulo: *Orientación del Estudiante* enseña a los alumnos cómo han de pensar sobre ciertas informaciones cruciales en química orgánica; *Galería de Moléculas* contiene cientos de modelos moleculares en 3D que tienen representaciones alternativas, y *Galería de Animaciones* contiene alrededor de cuarenta animaciones de mecanismos clave.







La página web también contiene un módulo denominado *Temas Actuales*, que resalta investigaciones recientes y desarrolla temas de actualidad relacionados con cada capítulo. Así mismo incluye el módulo *Destinos Web* que sirve para conectarse con recursos adicionales de la web. Para los alumnos que usan ChemOffice Ltd., también está disponible en la página web un cuaderno de trabajo que contiene *Ejercicios para ChemOffice*. Esta página ha sido actualizada en profundidad y ampliada desde la primera edición.

Al profesor

Al escribir la primera edición de este texto, mi objetivo fue realizar un libro moderno, fácil de leer y que utilizase las técnicas más eficaces de exposición y revisión. En las ediciones posteriores se amplió y mejoró este objetivo, se volvieron a escribir y a reorganizar los datos importantes y se añadieron informaciones nuevas. Esta quinta edición incorpora aún más refinamientos que la cuarta, con revisiones en la organización, escritura y gráficos.

1. ***Cuadros de mecanismos*** Aproximadamente unos cien de los mecanismos más importantes han sido organizados en *cuadros de mecanismos*, con un gran encabezamiento azul para que la revisión sea fácil. He intentado elegir la mayoría de los mecanismos estándar, los que casi todos enseñamos; aunque, en algunos casos particulares, podrían haber sido considerados otros mecanismos distintos. Si el lector considera que hay mecanismos adicionales que se tendrían que haber puesto en cuadros, o alguno que no debería haber sido incluido, me gustaría que me lo hiciera saber.

   A la hora de elegir los mecanismos clave, he usado principalmente dos criterios. Si el mecanismo es un mecanismo fundamental, que forma parte de mecanismos más complejos, entonces será un mecanismo clave, como, por ejemplo, S_N1, S_N2, E1, E2, sustitución nucleofílica en el grupo acilo, sustitución aromática electrofílica, etc. El resto de los criterios son más subjetivos. Si el mecanismo forma parte de aquellos que espero que los alumnos hagan en los exámenes, lo considero un mecanismo clave, como, por ejemplo, la formación de iminas, acetales y aldoles o condensación de Claisen, etc. Quien crea que se ha omitido o incluido algún mecanismo que no debiera ser clave, me gustaría que me lo comunicara.

2. ***Información actualizada*** Se han introducido varias secciones nuevas para incluir informaciones novedosas o de amplio interés.

   Capítulo 4: se ha añadido una sección nueva de inhibidores de radicales libres para enseñar a los alumnos cómo algunos de los inhibidores comunes interrumpen la reacción en cadena de radicales libres, y su importancia en química y bioquímica.

   Capítulo 5: utilizando la definición de Mislow y Siegel (*J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3319), he introducido el término *estereocentro*, y explicado las diferencias entre este término y los término de la IUPAC, *centro de quiralidad* y *átomo de carbono asimétrico* (o *átomo de carbono quiral*). El término *estereocentro* es mucho más amplio que el término más preciso *átomo de carbono asimétrico*, e implica que ya se conocen las propiedades estereoquímicas de la molécula (se sabe qué enlaces darán estereoisómeros en el intercambio). No obstante, he continuado animando a los alumnos a identificar los átomos de carbono asimétricos (fácilmente apreciables), para usarlos como herramientas cuando se examina una molécula con el fin de determinar su estereoquímica.

   Capítulo 8: se discute sobre el trabajo de reducción asimétrica de los ganadores del premio Nóbel, Noyori y Knowles, junto con sus implicaciones en la síntesis de sustancias enantioselectivas.

   Capítulo 12: todos los espectros de IR se han reproducido en un formato de mayores dimensiones, para así poder determinar de forma más precisa las posiciones de las absorciones.

   Capítulo 13: los espectros de RMN se han convertido en espectros de campo alto (300 MHz) a partir de la excelente colección de Aldrich.

   Capítulo 14: se discute la epoxidación asimétrica del ganador del premio Nóbel Sharpless, junto con los factores que, selectivamente, intensifican la formación de uno de los enantiómeros del producto.

   Capítulo 16: se ha añadido una sección donde se discute la aromaticidad de los fulerenos y su relación con otras formas alotrópicas del carbono.

   Capítulo 24: he añadido una nueva sección para hablar de los *priones*: proteínas que se cree que son infecciosas debido a disfunciones en el plegamiento, lo que da lugar a la adhesión y formación de placas.

3. ***Mapas de potencial electrostático (MPE)*** He incluido mapas de potencial electrostático en lugares que podrían ayudar a los alumnos a visualizar la distribución de carga de las sustancias, de forma que ayude a explicar la naturaleza electrofílica o nucleofílica de un compuesto. Al introducir los MPE, he enfatizado su naturaleza

cualitativa sin representar su derivación matemática. Como resultado, he explicado y usado MPE prácticamente como se hace en los libros de química general.

El libro se ha reeditado en su totalidad y se han reescrito muchas secciones amplias para mejorar la claridad en las explicaciones. Como en la primera edición, cada término nuevo se explica cuidadosa y profundamente. Muchas secciones introductorias se han vuelto a escribir para actualizarlas y con objeto de que sean más asequibles a los alumnos. Cuando ha sido posible, se han añadido ilustraciones o se han modificado las ya existentes para ayudar a que los alumnos visualicen los conceptos físicos.

Se continúa enfatizando en la *reactividad química*. Las reacciones químicas se introducen lo antes posible y cada grupo funcional se estudia en base a su reactividad con los electrófilos, nucleófilos, oxidantes, reductores, y otros reactivos. Se utilizan los mecanismos desencadenados por «movimiento de electrones» para explicar y predecir la reactividad. Los conceptos estructurales tales como la estereoquímica y la espectroscopía se tratan en profundidad, ya que son técnicas muy útiles para conseguir estudiar la reactividad química.

Organización

Este libro mantiene la organización tradicional que se centra en los grupos funcionales, y compara y contrasta su reactividad. Se destacan las reacciones, comenzando con las reacciones ácido-base de Lewis en el Capítulo 1, y continuando con la cinética y la termodinámica en el Capítulo 4. Posteriormente se trata la mayoría de las reacciones importantes de sustitución, adición y eliminación en los tres capítulos que van a continuación de la estereoquímica en el Capítulo 5.

Las técnicas espectroscópicas (IR, EM y RMN) se tratan en los Capítulos 12 y 13, por lo que se pueden explicar el primer semestre. La explicación temprana de estas técnicas se necesita para que el uso de la espectroscopía en el laboratorio sea eficaz. Además, se ha tratado gran cantidad de información sobre química orgánica antes de explicar la determinación estructural. Los principios de la espectroscopía se practican y refuerzan en capítulos posteriores, donde las características espectrales de cada grupo funcional se resumen y refuerzan mediante problemas prácticos.

Aspectos clave

Flexibilidad de la enseñanza

Dos profesores de química orgánica no enseñan la asignatura de la misma forma. Este libro contiene todas las ideas fundamentales de forma detallada, incorporando cada concepto nuevo a partir de los explicados anteriormente. El énfasis que se ponga en cada concepto se deja a disposición del profesor, por ejemplo, en la espectroscopía de RMN de ^{13}C, en la espectroscopía ultravioleta, en los temas de conservación de la simetría de orbital o ácido nucleicos, y en el capítulo especial: lípidos y polímeros sintéticos.

Otra área de flexibilidad es la de los problemas. La gran cantidad de problemas que se ofrece permite practicar los contenidos desde varios puntos de vista, incluyéndose más problemas de los que la mayor parte de los alumnos son capaces de resolver. Esta gran variedad permite al profesor seleccionar los problemas más apropiados para su grupo.

Tratamiento actual

Además de las reacciones clásicas, este libro contiene muchas técnicas y reacciones que actualmente son muy utilizadas por los químicos en su vida profesional. La teoría de orbitales moleculares se introduce pronto y se usa para explicar los efectos electrónicos en los sistemas conjugados y aromáticos, en las reacciones pericíclicas, y en la espectroscopía ultravioleta. La espectroscopía de RMN de ^{13}C se trata como la herramienta rutinaria en la que se ha convertido en la mayoría de los laboratorios de investigación. También se incluyen muchas de las técnicas de síntesis más recientes, tal como la hidrogenación asimétrica y la epoxidación, la utilización de LDA, la reducción de Birch, las oxidaciones de Swern, la alquilación de 1,3-ditianos y las oxidaciones usando clorocromato de piridinio.

Mecanismos de reacción

Los mecanismos de reacción son importantes en todas las áreas de la química orgánica, pero son difíciles para muchos estudiantes. Los estudiantes caen en el error de memorizar un

mecanismo pero sin entender el fundamento. Este libro enfatiza los principios que se utilizan para predecir los mecanismos. La sección de problemas resueltos desarrolla técnicas básicas para poder resolver los problemas de mecanismos y minimizar el proceso de memorización. Estas técnicas hacen hincapié en la toma de decisión de si la reacción transcurre en medio ácido, básico o por radicales libres en la naturaleza. A continuación utiliza las interacciones ácido-base de Lewis y usa «flechas de movimiento de electrones» para ilustrar los pasos individuales. Se destacan los mecanismos importantes colocándolos en los cuadros de *mecanismo* y *mecanismo clave*.

Introducción a los mecanismos utilizando la halogenación radicalaria

Las ventajas y desventajas de utilizar la halogenación radicalaria para presentar los mecanismos de reacción se ha debatido durante muchos años. La principal objeción a la halogenación radicalaria es que no es una reacción de utilidad sintética, pero las reacciones útiles tales como las sustituciones nucleofílicas y las adiciones a alquenos son complicadas por la participación del disolvente y otros factores. La halogenación radicalaria en fase gaseosa permite un tratamiento más claro de la cinética y la termodinámica del proceso, siempre que se expliquen las desventajas de su uso sintético y que el alumno sea consciente de las limitaciones de esta reacción.

Síntesis orgánica

La síntesis orgánica se expone a lo largo del libro, con discusiones progresivas del proceso que forma parte del desarrollo de la síntesis. Se pone énfasis en el *análisis retrosintético* y el alumno aprende a trabajar hacia atrás a partir del compuesto final y hacia delante a partir de las sustancias iniciales para encontrar intermedios comunes.

Se dan los rendimientos habituales para muchas reacciones de síntesis, y espero que los alumnos valoren estos números en su justa medida. A menudo los alumnos consideran que el rendimiento de una reacción es característico de la misma, de igual manera que el punto de fusión lo es de un compuesto. En la práctica, hay muchos factores que influyen en el rendimiento y, frecuentemente, los valores dados en la bibliografía para reacciones aparentemente similares a veces difieren en un factor de 2 o superior. Los rendimientos de las reacciones que se citan en este libro son los rendimientos típicos que un buen alumno, con destreza excelente, podría obtener.

Espectroscopía

La espectroscopía es una de las herramientas más importantes de la química orgánica. Este libro desarrolla la teoría de cada tipo de espectroscopia y discute sus características espectrales. Las características más importantes y más utilizadas se resumen en un pequeño número de reglas que permiten al alumno la interpretación de la mayoría de los espectros sin buscar o memorizar largas tablas de datos. En los apéndices se encuentran extensas tablas de RMN, IR y una versión más completa de las reglas de Woodward-Fieser para UV, para usar como referencia.

Esta aproximación es particularmente eficaz con la espectroscopía de IR y RMN, y con la espectrometría de masas. Se dan reglas prácticas para ayudar a los alumnos a ver qué información se puede encontrar en los espectros y qué datos espectrales corresponden normalmente a las características estructurales. Los problemas de ejemplo nos enseñan a proponer una estructura cuando se combina la información de varios espectros. Se hace hincapié en ayudar al alumno a desarrollar la intuición cuando utilice la espectroscopía para resolver problemas estructurales.

Nomenclatura

Se utiliza la nomenclatura de la IUPAC a lo largo de todo el libro, pero también se incluye la nomenclatura comercial para que el alumno se familiarice con ella. También se podría justificar el enseñar solamente la nomenclatura de la IUPAC, pero así los alumnos tendrían una carencia en sus estudios posteriores. La mayoría de los textos de química, biología y medicina utilizan nombres comerciales tales como etil metil cetona, ácido

isovalérico, *terc*-butil metil éter, ácido γ-aminobutírico, ε-caprolactama, etc. Este libro explica por qué a menudo se prefiere la nomenclatura sistemática y también anima al estudiante a familiarizarse con los nombres comerciales.

He disfrutado trabajando en esta nueva edición, y espero que haya mejorado respecto a la cuarta. He intentado que el número de errores sea el mínimo posible, pero estoy seguro de que algún error se me ha pasado por alto. Si se encuentran errores, o alguien tiene alguna sugerencia de cómo se podría mejorar el libro, me gustaría que me lo hiciera saber (L. G. Wade, Whitman College, Walla Walla, WA, 99362. E-mail: wadelg@whitman.edu). Los errores se cambiarían inmediatamente en la próxima edición. Ya he comenzado a escribir sobre posibles cambios y mejoras de cara a la sexta edición y espero que muchos de los usuarios de este libro contribuyan con sus sugerencias a estos cambios. Espero que este libro facilite el trabajo de los profesores y ayude a que la mayoría de los alumnos tengan éxito; ésta es la razón más importante por la que lo he escrito.

Agradecimientos

Quiero dar las gracias a todas las personas que me han ayudado en la revisión de esta edición. Quiero expresar mi particular agradecimiento a Ray Mullaney y John Murdzek, que me han hecho miles de sugerencias útiles a lo largo del proceso de escritura y revisión, y que me han ayudado a dar forma a esta nueva edición. También doy especialmente las gracias a Jan W. Simek, autor del *Manual de Soluciones*, que hizo multitud de sugerencias útiles.

Me gustaría agradecer a los revisores su profundización y valiosos comentarios. A pesar de que no he tenido en cuenta todas sus sugerencias, la mayoría de ellas me han ayudado y han contribuido a la calidad del producto final.

Revisores de la cuarta edición

Mohammed Ali	Southeast Missouri State University
Paul T. Buonora	University of Scranton
Jeff Charonnat	California State University, Northridge
Arnold Craig	Montana State University
Rhoda E. R. Craig	Kalamazoo College
William Dailey	University of Pennsylvania
S. Todd Deal	Georgia Southern University
Roger D. Frampton	Tidewater Community College
Catherine Franklin	SUNY, University at Albany
Philip Hampton	University of New Mexico
Catherine Hagen Howard	Texarkana College
Norman R. Hunter	University of Manitoba
T. G. Jackson	University of South Alabama
Francis M. Klein	Creighton University
Eugene A. Kline	Tennessee Technological University
N. Dale Ledford	University of South Alabama
Clifford C. Leznoff	York University
R. Daniel Libby	Moravian College
James W. Long	University of Oregon
James G. Macmillan	University of Nothern Iowa
Donald S. Matteson	Washington State University
Robert McClelland	University of Toronto
James C. McKenna	Oklahoma City Community College
Gary W. Morrow	University of Dayton
Richard Narske	Augustana College
Nicholas R. Natale	University of Idaho
Bjorn Olesen	Southeast Missouri State University
Michael Pena	Arizona State University
Bryan W. Roberts	University of Pennsylvania
Joseph M. Ross	
Melvin L. Rueppel	Rueppel Consulting

William N. Setzer	University of Alabama in Hunstville
Warren V. Sherman	Chicago State University
Tami Spector	University of San Francisco
Kenneth W. Stagliano	Illinois Institute of Technology
David H. Thompson	Purdue University
Maria Vogt	Bloomfield College

Revisores críticos

Simon Bott	University of Houston
Weldon Burnham	Richland College
Robert S. Coleman	Ohio State University
Sergio J. Cortes	University of Texas at Dallas
Steven Todd Deal	Georgia Southern University
Gary Earl	Augustana College
K. R. Fountain	Truman State University
Christopher M. Hadad	Ohio State University
Christopher Allen Hansen	Washington State University
Eric Miller	San Juan College
Nicholas R. Natale	University of Idaho
Tony E. Nicolas	New York City Technical College
John G. O'Brien	Truman State University
Michael W. Pelter	Purdue University Calumet
William R. Pool	Westminster College
Erik E. Simanek	Texas A&M University
Donald G. Slavin	Community College of Philadelphia
Greg Slough	Kalamazoo College
Kenneth W. Stagliano	Illinois Institute of Technology
Maria Vogt	Bloomfield College

Revisores del borrador

Neil T. Allison	University of Arkansas
Jeff Charonnat	California State University, Northridge
William Dailey	University of Pennsylvania
John DiCesare	University of Tulsa
John Farrar	University of St. Francis
John F. Helling	University of Florida
Thomas G. Jackson	University of Alabama
Madeline Jouille	University of Pennsylvania
Stephen Kass	University of Minnesota
Eugene A. Kline	Tennessee Technological University
William Mancini	Paradise Valley Community College
Jerrold Meinwold	Cornell University
Nicholas R. Natale	University of Idaho
Snorri T. Sigurdsson	University of Washington
Maria Vogt	Bloomfield College
Stephen A. Woski	University of Alabama
Catherine Woytowicz	George Washington University

Revisores de la exactitud del texto

Donnie Byers	Johnson County Community College
Jeff Charonnat	California State University, Northridge
Sergio J. Cortes	University of Texas at Dallas
Giovanna Ghirlanda	University of Pennsylvania
Christopher Hadad	Ohio State University
Catherine Woytowicz	George Washington University

Contribuyentes de notas de aplicación

Christian P. Whitman	The University of Texas at Austin

Finalmente, quiero agradecer a la gente de Prentice Hall, cuya dedicación y flexibilidad ha contribuido a la finalización de este proyecto. Nicole Folcheti, como editor de adquisiciones, mantuvo el proyecto en movimiento, aseguró que los recursos necesarios estuvieran disponibles, e hizo muchos comentarios y sugerencias de utilidad. Fran Daniele, el editor de producción, mantuvo el proceso de producción organizado y programado. Ha sido un placer trabajar con todas estas personas tan profesionales y competentes.

L. G. Wade, Jr.

SOBRE EL AUTOR



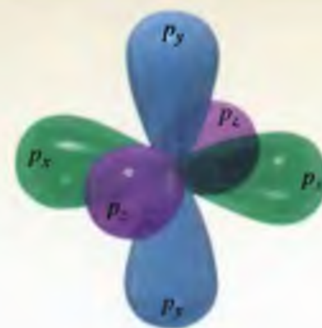
L. G. «Skip» Wade decidió especializarse en química durante su primer año en la Universidad de Rice, cuando estaba recibiendo clases de química orgánica del profesor Ronald M. Magid. Después de licenciarse en la Universidad de Rice en 1969, Wade se trasladó a la Universidad de Harvard, donde se dedicó a la investigación bajo la dirección del profesor James D. White. En Harvard fue coordinador docente de los laboratorios de química orgánica y estuvo muy influenciado por los métodos de enseñanza de dos directores de master, los profesores Leonard K. Nash y Frank H. Westheimer.

Al acabar el Doctorado en Harvard en 1974, el Dr. Wade se trasladó a la Facultad de Química de la Universidad Estatal de Colorado. Durante quince años el Dr. Wade enseñó en esta universidad química orgánica a miles de estudiantes de diferentes carreras: biología, química, medicina, veterinaria y estudios medioambientales. También realizó publicaciones en síntesis orgánica y en didáctica de la química, así como once libros de revisión sobre investigaciones de actualidad en química orgánica. Desde 1989, el Dr. Wade es profesor de química en el Whitman College, donde enseña química orgánica y continúa investigando en síntesis orgánica y en química forense. El Dr. Wade recibió el Premio A. E. Lange por su distinción en la enseñanza científica en Whitman, en 1993.

Su interés en la ciencia forense le ha llevado a testificar como experto en los juzgados sobre asuntos de drogas y armas de fuego. Así mismo, ha trabajado como instructor de policías en armas de fuego, como consultor sobre drogas y como oficial de seguridad de navegación. También disfruta reparando viejos violines y arcos, lo que ha hecho de forma profesional durante muchos años.

CAPÍTULO 1

Introducción y revisión

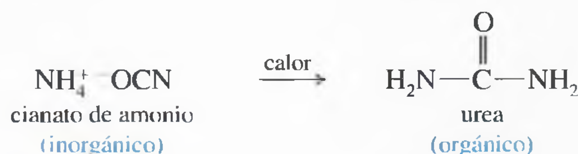


1.1 Los orígenes de la química orgánica

La definición moderna de **química orgánica** es *la química de los compuestos de carbono.* ¿Qué tiene de especial el carbono que hay una rama de la química que se dedica a él? Al contrario que otros elementos, el carbono forma enlaces fuertes con otros átomos de carbono y con una gran variedad de otros elementos. Las cadenas y anillos de átomos de carbono son tan variadas que se puede formar una variedad interminable de moléculas. Esta diversidad de los compuestos de carbono es la base para la vida en la Tierra. Los seres vivos están formados de compuestos orgánicos complejos con funciones estructurales, químicas o genéticas.

El término **orgánico** literalmente significa «derivado de los organismos vivos». Originalmente, la ciencia de la química orgánica era el estudio de los compuestos que se extraían de los organismos vivos o productos naturales. Compuestos tales como azúcar, urea, levadura, ceras y aceites vegetales eran considerados «orgánicos» y se aceptó el **Vitalismo** como teoría que explicaba su origen: la creencia en que los productos naturales necesitaban una «fuerza vital» para ser creados. Por tanto, la química orgánica era el estudio de los compuestos que tenían esa fuerza vital. La química inorgánica era el estudio de los gases, rocas, minerales y de los compuestos que se podían obtener a partir de ellos.

En el siglo XIX, la experimentación demostró que los compuestos orgánicos se podían sintetizar a partir de compuestos inorgánicos. En 1828, el químico alemán Friedrich Wöhler convirtió el cianato de amonio, obtenido a partir de amoniaco y ácido ciánico, en urea simplemente calentando el cianato en ausencia de oxígeno.



La urea también proviene de los seres vivos y se creía que contenía la fuerza vital, a pesar de que el cianato de amonio es inorgánico y por tanto, según aquella creencia, no poseía la fuerza vital. Algunos químicos sostenían que esa fuerza vital provenía de las manos de Wöhler, pero la mayoría reconocieron la posibilidad de sintetizar compuestos orgánicos a partir de compuestos inorgánicos. También se llevaron a cabo otras síntesis, por lo que la teoría de la fuerza vital se descartó.

Desde que el Vitalismo se descartó a comienzos del siglo XIX, se podría pensar que esta idea habría ya desaparecido, pero estaríamos equivocados, ya que el Vitalismo hoy forma parte de la mentalidad de las personas que creen que los productos «naturales» (derivados de las plantas) son diferentes y más saludables que aquellos compuestos exactamente iguales, «artificiales», que han sido sintetizados.

Como químicos, sabemos que los compuestos derivados de las plantas y los compuestos sintetizados son idénticos. La única diferencia es el contenido en ^{14}C: los compuestos sintetizados a partir de derivados del petróleo tienen menor contenido del isótopo radioactivo ^{14}C,



El corazón artificial Jarvik 7 está compuesto en gran parte de materiales orgánicos sintéticos.

ya que este isótopo ha ido desapareciendo con el tiempo. Los compuestos derivados de las plantas, al haber sido sintetizados recientemente a partir del CO_2 del aire, tienen un contenido más elevado en ^{14}C. Algunos suministradores importantes de productos químicos dan los análisis de los isótopos para confirmar que los «productos naturales» que distribuyen tienen mayor contenido en ^{14}C y son derivados de las plantas. Estos sofisticados análisis dan un aspecto de alta tecnología al Vitalismo del siglo XXI.

A pesar de que los compuestos orgánicos no necesitan una fuerza vital, todavía se diferencian de los compuestos inorgánicos. La característica que distingue a los compuestos orgánicos es que *todos* contienen uno o más átomos de carbono. Pero no todos los compuestos que contienen carbono son orgánicos, sustancias tales como: diamante, grafito, dióxido de carbono, cianato de amonio y carbonato de sodio son compuestos derivados de minerales, y tienen propiedades características de los compuestos inorgánicos. No obstante, la mayoría de los millones de compuestos que contienen carbono se clasifican como orgánicos.

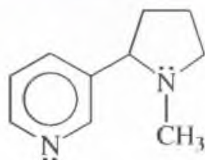
Uno de los efectos de la nicotina es incrementar la concentración de una sustancia química en el sistema de estímulos cerebrales. La liberación de esta sustancia química hace que los fumadores se sientan bien y refuerza la necesidad de fumar.
Una de las razones por las que los químicos sintetizan derivados de compuestos orgánicos complejos como la morfina es descubrir nuevas sustancias que mantengan sus propiedades útiles (analgesia) pero no las propiedades indeseables (adicción).

Nosotros mismos estamos compuestos en gran parte por moléculas orgánicas y nos alimentamos de compuestos orgánicos. Las proteínas de nuestra piel, los lípidos de las membranas de nuestras células, el glucógeno de nuestro hígado y el DNA del núcleo de nuestras células son compuestos orgánicos. Nuestros cuerpos también están regulados y son defendidos por compuesto orgánicos complejos.

Los químicos han aprendido a diseñar y sintetizar muchas de estas moléculas complejas. Los productos sintéticos se utilizan como productos farmacéuticos, plásticos, pesticidas, pinturas y fibras. La mayoría de los avances más importantes en medicina se debe actualmente a los avances en química orgánica. Así, se sintetizan nuevos productos farmacéuticos para combatir enfermedades y se obtienen nuevos polímeros para elaborar dispositivos ortopédicos con los que sustituir órganos dañados. La química orgánica ha cerrado el ciclo, comenzó con el estudio de los compuestos derivados de «órganos» y ahora nos proporciona los productos farmacéuticos y materiales que necesitamos para salvar o reemplazar esos órganos.

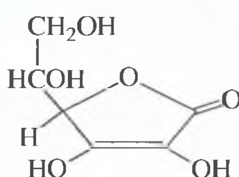


nicotina



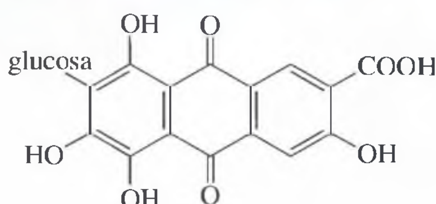


vitamina C



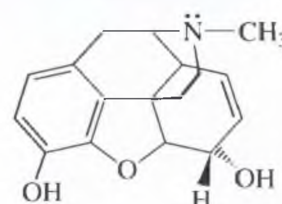


carmín





morfina



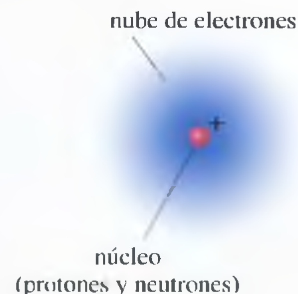
A continuación daré cuatro ejemplos de compuestos orgánicos aislados de organismos vivos: el tabaco contiene nicotina, un alcaloide que crea adicción; los escaramujos contienen vitamina C, esencial para prevenir el escorbuto; el carmín proviene de las cochinillas, insectos que suelen estar en las chumberas, y las adormideras contienen morfina, sustancia que mitiga el dolor pero provoca adicción.

1.2 Principios de la estructura atómica

Antes de comenzar el estudio de la química orgánica, se han de revisar algunos principios básicos. Muchos de los conceptos de estructura atómica y molecular son cruciales para entender la estructura y el enlace de los compuestos orgánicos.

1.2A Estructura del átomo

Los átomos están formados por protones, neutrones y electrones. Los protones están cargados positivamente y se encuentran, junto con los neutrones (sin carga), en el núcleo. Los electrones contienen una carga negativa de la misma magnitud que la carga positiva de los protones y se encuentran en el espacio que rodea al núcleo (Figura 1.1). Los protones y los neutrones tienen una masa parecida, aproximadamente unas 1800 veces la masa de un electrón. A pesar de que prácticamente toda la masa del átomo está concentrada en el núcleo, son los electrones los que participan en los enlaces químicos y en las reacciones.



▲ **Figura 1.1**
El átomo tiene un denso núcleo, cargado positivamente, rodeado de una nube de electrones.

Cada elemento se caracteriza por el número de protones que tiene en el núcleo (número atómico). El número de neutrones normalmente es parecido al número de protones, pero este número de neutrones puede variar. Los átomos que tienen el mismo número de protones pero diferente número de neutrones se llaman **isótopos**. Por ejemplo, el átomo de carbono más común es el que tiene seis protones y seis neutrones en el núcleo; su número másico (suma de protones y de neutrones) es 12, por lo que lo escribimos con el símbolo ^{12}C. Aproximadamente el 1% de los átomos de carbono tienen 7 neutrones y su número másico es 13, simbolizado por ^{13}C. Una fracción muy pequeña de átomos de carbono tiene ocho neutrones, por lo que su número másico es 14. El ^{14}C es un isótopo radioactivo, con un periodo de semidesintegración (tiempo que tarda una determinada masa de ese isótopo en desintegrarse y perder la mitad de su masa) de 5 730 años. Este tiempo de desintegración del ^{14}C se utiliza para determinar la edad de los materiales orgánicos de hasta unos 50 000 años de antigüedad.

1.2B Estructura electrónica del átomo

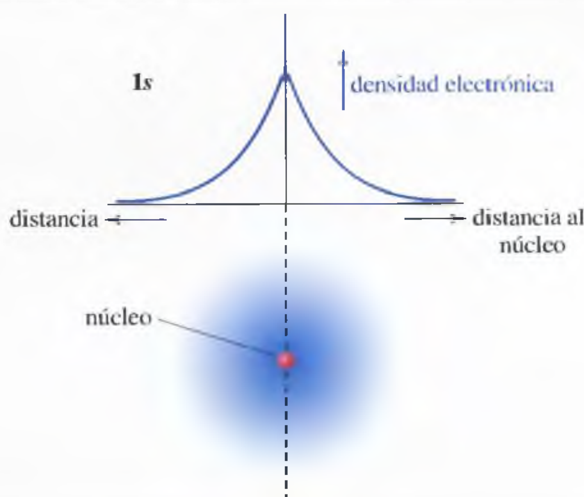
Las propiedades químicas de un elemento se determinan por el número de protones de su núcleo y el correspondiente número de electrones que hay alrededor del núcleo. Los electrones forman enlaces y determinan la estructura de las moléculas resultantes. Debido a que los electrones son muy pequeños y están en movimiento, se comportan simultáneamente como partículas y como ondas.

Los electrones que se encuentran moviéndose alrededor del núcleo se encuentran en **orbitales**. El principio de incertidumbre de Heisenberg dice que nunca se puede determinar con exactitud dónde se encuentra el electrón; sin embargo, se puede determinar la **densidad electrónica**, la probabilidad de encontrar al electrón en una determinada zona del orbital. Por tanto, un orbital es un estado de energía permitido para un electrón, con una función de probabilidad asociada que define la distribución de la densidad electrónica en el espacio.

Los orbitales atómicos se agrupan en «capas» o niveles diferentes a distintas distancias del núcleo. Cada capa se identifica por un número cuántico principal n, siendo $n = 1$ para la capa de menor energía (la que está más próxima al núcleo). Al aumentar n, las capas están más alejadas del núcleo, tienen una energía más alta y pueden contener más electrones. La mayoría de los elementos más comunes de los compuestos orgánicos se encuentran en las dos primeras filas (periodos) de la tabla periódica, lo que indica que sus electrones se encuentran en las dos primeras capas de electrones. La primera capa ($n = 1$) puede alojar dos electrones y la segunda capa ($n = 2$) puede alojar ocho.

La primera capa de electrones contiene solamente el orbital 1*s*. Todos los orbitales *s* tienen simetría esférica, lo cual quiere decir que son no direccionales. La densidad electrónica del orbital 1*s* se representa en la Figura 1.2. Se puede observar que la densidad electrónica es más alta en las proximidades del núcleo y va disminuyendo exponencialmente según va aumentando la distancia al núcleo. Se podría comparar el orbital 1*s* con una cápsula de algodón, donde la semilla representaría el núcleo. La densidad del algodón es mayor en los lugares próximos a la semilla y su densidad va disminuyendo según se va alejando del núcleo.

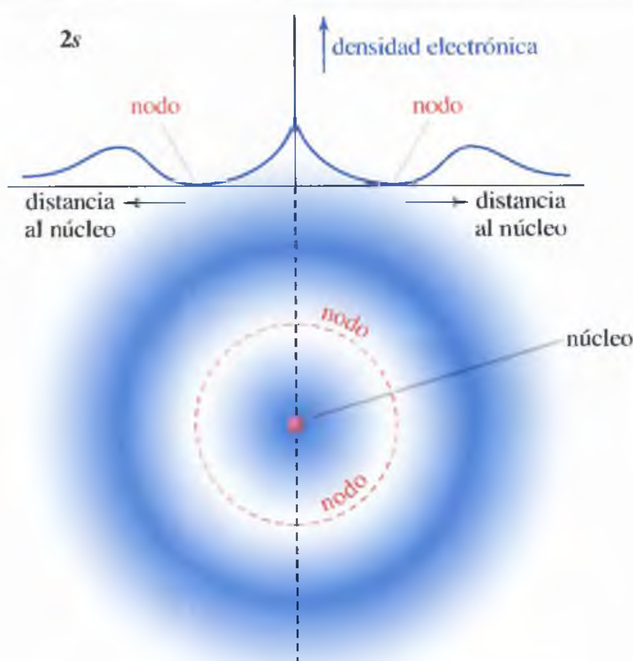
La segunda capa de electrones consta de orbitales 2*s* y 2*p*. El orbital 2*s* posee simetría esférica igual que el 1*s*, pero su densidad electrónica no es una simple función exponencial. El orbital 2*s* tiene una densidad electrónica más pequeña en las proximidades del



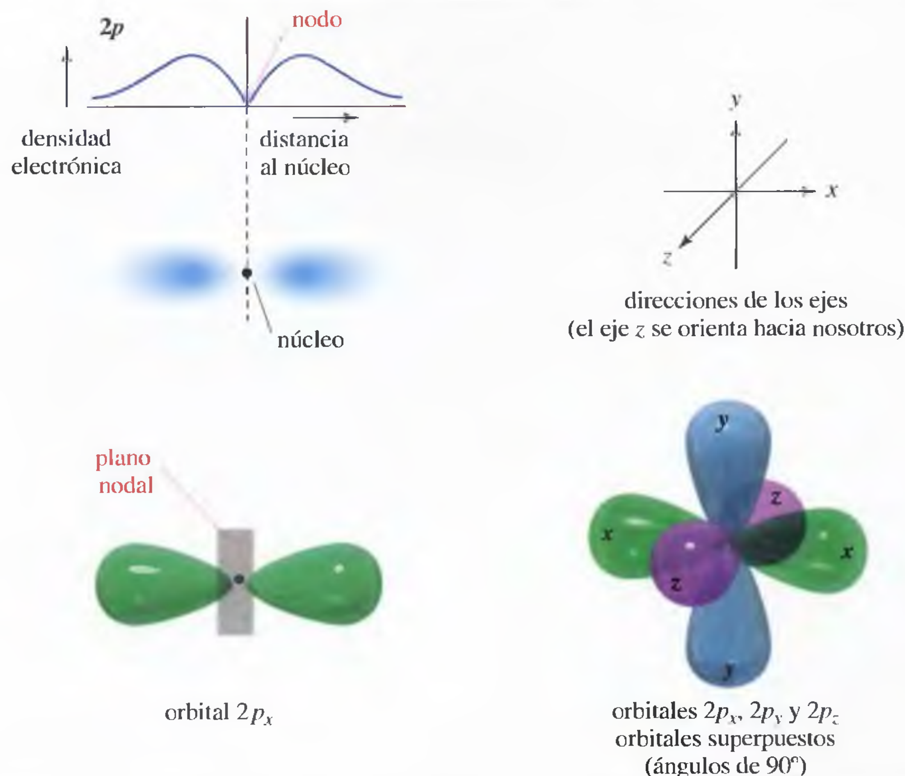
▶ **Figura 1.2**
Gráfico y diagrama del orbital atómico 1*s*. La densidad electrónica es más alta cerca del núcleo y disminuye exponencialmente al aumentar la distancia al núcleo en cualquier dirección.

núcleo, ya que la mayor parte de la densidad electrónica está más alejada, más allá de una zona de densidad electrónica nula llamada **nodo**. Como la densidad electrónica del orbital 2*s* cerca del núcleo es menor que en el caso del orbital 1*s*, el orbital 2*s* tiene energía más alta. La Figura 1.3 muestra una representación gráfica del orbital 2*s*.

Además del orbital 2*s*, la segunda capa también contiene tres orbitales atómicos 2*p*, orientados cada uno de ellos en las tres direcciones del espacio. Estos tres orbitales reciben el nombre $2p_x$, $2p_y$ y $2p_z$, según su orientación a lo largo de los ejes *x*, *y* o *z*. Los orbitales 2*p* tienen una energía ligeramente superior a la de los orbitales 2*s*, debido a que la localización media de los electrones en los orbitales 2*p* se sitúa a una distancia más alejada del núcleo. Cada orbital *p* consta de dos lóbulos, uno a cada lado del núcleo, con un **plano nodal** en el núcleo. El plano nodal es una región (plana) del espacio que incluye el núcleo y tiene una densidad electrónica nula. Los tres orbitales 2*p* únicamente difieren en sus orientaciones espaciales, por lo que tienen la misma energía. Los orbitales que tienen la misma cantidad de energía reciben el nombre de **orbitales degenerados**. La Figura 1.4 muestra las formas de los tres orbitales atómicos 2*p* degenerados.



▶ **Figura 1.3**
Los orbitales 2*s* tienen una pequeña región de densidad electrónica elevada próxima al núcleo, pero la mayor parte de la densidad electrónica está alejada del núcleo, más allá del nodo o región de densidad electrónica cero.



◀ Figura 1.4
Orbitales $2p$. Hay tres orbitales $2p$, orientados unos con respecto a los otros perpendicularmente. Se nombran según su orientación a lo largo del eje x, y o z.

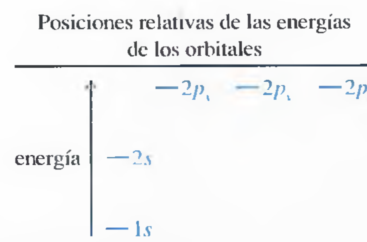
El *principio de exclusión de Pauli* dice que un orbital como máximo puede alojar dos electrones, de forma que sus espines estén apareados. La primera capa (un orbital $1s$) puede alojar dos electrones. La segunda capa (un orbital $2s$ y tres orbitales $2p$) puede alojar ocho electrones y la tercera capa (un orbital $3s$, tres orbitales $3p$ y cinco orbitales $3d$) puede alojar 18 electrones.

1.2C Configuraciones electrónicas de los átomos

Aufbau significa «construir» en alemán, y el *principio de aufbau* explica cómo establecer la configuración electrónica de un átomo en su estado fundamental (el de mayor estabilidad). Se comienza con el orbital de energía más baja y se van llenando ordenadamente de menor a mayor energía hasta que se han colocado todos los electrones. La Tabla 1.1 muestra las configuraciones electrónicas en estado fundamental de todos los elementos que forman parte de los dos primeros periodos de la tabla periódica.

TABLA 1.1 Configuraciones electrónicas de los elementos del primer y segundo periodo

Elemento	Configuración	Electrones de valencia
H	$1s^1$	1
He	$1s^2$	2
Li	$1s^2 2s^1$	1
Be	$1s^2 2s^2$	2
B	$1s^2 2s^2 2p_x^1$	3
C	$1s^2 2s^2 2p_x^1 2p_y^1$	4
N	$1s^2 2s^2 2p_x^1 2p_y^1 2p_z^1$	5
O	$1s^2 2s^2 2p_x^2 2p_y^1 2p_z^1$	6
F	$1s^2 2s^2 2p_x^2 2p_y^2 2p_z^1$	7
Ne	$1s^2 2s^2 2p_x^2 2p_y^2 2p_z^2$	8



▶ Figura 1.5
Primeras tres filas de la tabla periódica. La organización de la tabla periódica se debe al alojamiento de los electrones en los orbitales por orden creciente de energía. Para estos elementos representativos, el número de la columna corresponde al número de electrones de valencia.

Detalle de la tabla periódica

IA							gases nobles (VIII)
H	IIA	IIIA	IVA	VA	VIA	VIIA	He
Li	Be	B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl	Ar

El carbonato de litio, una sal de litio, es un antidepresivo que se utiliza para tratar el problema psiquiátrico conocido como manía. La mania está caracterizada por comportamientos tales como alteraciones del humor, sentimientos de grandeza, obsesiones y dificultad para dormir. No se sabe cómo actúa el carbonato de litio cuando estabiliza el humor de este tipo de pacientes.

En la Tabla 1.1 se ilustran dos conceptos adicionales. Los **electrones de valencia** son los electrones que se encuentran en la capa más externa. El carbono tiene cuatro electrones de valencia, el nitrógeno cinco y el oxígeno seis. El helio tiene dos electrones de valencia y el neón tiene ocho, lo que corresponde, respectivamente, a la primera capa de valencia y a la segunda capa de valencia llenas. En general (para los elementos representativos), la columna o número de grupo de la tabla periódica corresponde al número de electrones de valencia (Figura 1.5). El hidrógeno y el litio tienen un electrón de valencia y los dos se encuentran en la primera columna (grupo IA) de la tabla periódica. El carbono tiene cuatro electrones de valencia y está en el grupo IVA de la tabla periódica.

Observad en la Tabla 1.1 que los electrones de valencia tercero y cuarto del carbono no están apareados, ocupan orbitales separados. A pesar de que el principio de exclusión de Pauli dice que dos electrones pueden ocupar el mismo orbital, los electrones se repelen uno a otro, y el apareamiento requiere energía adicional. La **regla de Hund** afirma que cuando hay dos o más orbitales de la misma energía, los electrones preferentemente se alojan en orbitales *diferentes* antes que aparearse en un mismo orbital. El primer electrón $2p$ (caso del boro) se coloca en un orbital $2p$, el segundo (caso del carbono) en un orbital diferente y el tercero (caso del nitrógeno) se coloca en el último orbital $2p$. El cuarto, quinto y sexto electrón $2p$ se aparearán, respectivamente, con los tres primeros electrones.

PROBLEMA 1.1

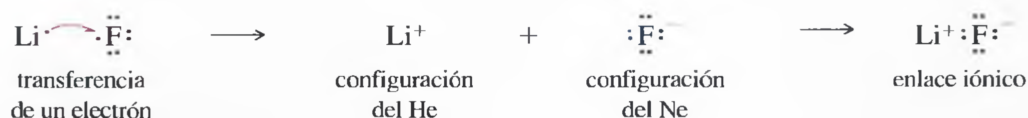
Escriba las configuraciones electrónicas de los elementos de la tercera fila que se muestra en la tabla periódica parcial de la Figura 1.5

1.3 La formación del enlace: la regla del octeto

En 1915, G. N. Lewis propuso varias teorías nuevas para describir cómo se enlazaban los átomos unos a otros para formar moléculas. Una de esas teorías afirma que una capa llena de electrones es especialmente estable y que *los átomos transfieren o comparten electrones para que de esa forma las capas se llenen de electrones*. Una capa llena de electrones tiene la configuración de un gas noble como el He, Ne o Ar. A este principio se le dio el nombre de la **regla del octeto** porque una capa llena implica ocho electrones de valencia para los elementos de la segunda fila de la tabla periódica.

1.3A Enlace iónico

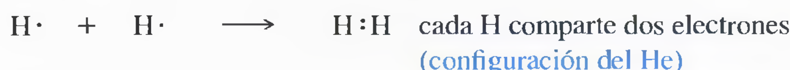
Hay dos formas en las que los átomos pueden interaccionar para adquirir configuraciones de gas noble. Algunas veces los átomos adquieren configuraciones de gas noble transfiriendo electrones de un átomo a otro. Por ejemplo, el litio tiene un electrón más en su configuración que el helio, y el fluor tiene un electrón menos que la configuración del neón; el litio pierde fácilmente sus electrones de valencia y el fluor los gana fácilmente:



La transferencia de un electrón da a cada uno de los elementos la configuración de gas noble. Los iones resultantes tienen cargas opuestas y se atraen uno a otro formando un **enlace iónico**. El enlace iónico normalmente da lugar a la formación de grandes estructuras cristalinas en vez de moléculas individuales. El enlace iónico es muy frecuente en los compuestos inorgánicos, pero bastante inusual en los orgánicos.

1.3B Enlace covalente

El **enlace covalente**, en el que se comparten electrones en lugar de transferirse, es la forma más habitual de enlace en los compuestos orgánicos. El hidrógeno, por ejemplo, necesita un segundo electrón para conseguir la configuración del gas noble helio. Si dos átomos de hidrógeno se unen y forman un enlace, «comparten» sus dos electrones y cada átomo tiene dos electrones en su capa de valencia.

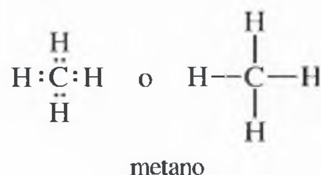


El enlace covalente se estudiará con más detalle en el Capítulo 2.

1.4 Estructuras de Lewis

Una forma de simbolizar el enlace en una molécula covalente consiste en usar **estructuras de Lewis**. En una estructura de Lewis cada electrón de valencia se simboliza por un punto. Un par de electrones de enlace se simboliza por un par de puntos o por una línea (—). Se ha de intentar que todos los átomos tengan sus propias configuraciones de gas noble: dos electrones en el caso del hidrógeno y octetos para los elementos de la segunda fila de la tabla periódica.

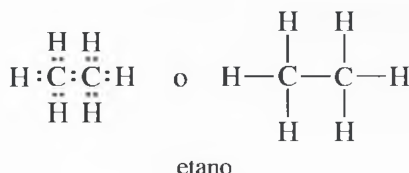
Considere, por ejemplo, la estructura de Lewis del metano (CH_4):



metano

El carbono contribuye con cuatro electrones de valencia y cada hidrógeno aporta uno, dando un total de ocho electrones. Todos estos ocho electrones rodean al carbono dando lugar a un octeto y cada átomo de hidrógeno comparte dos de los electrones.

La estructura de Lewis para el etano (C_2H_6) es más compleja:



etano

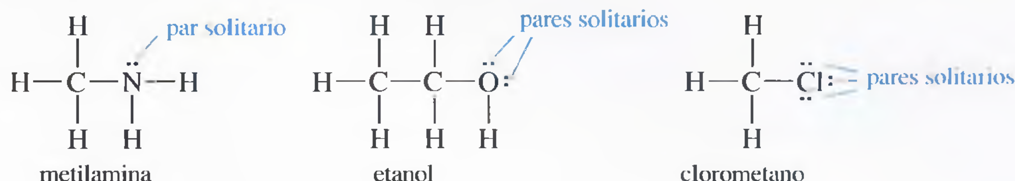
Una vez más, se han colocado los electrones de valencia (14) y se han distribuido de forma que cada átomo de carbono quede rodeado por ocho electrones y cada hidrógeno por dos. La única estructura posible para el etano es la que se ha mostrado anteriormente, con los dos átomos de carbono compartiendo un par de electrones y cada átomo de hidrógeno compartiendo dos con uno de los carbonos. La estructura del etano muestra las características más importantes del carbono (su habilidad para formar enlaces fuertes carbono-carbono).

Los electrones de la capa de valencia que *no* son compartidos entre dos átomos reciben el nombre de **electrones no enlazantes**. Un par de electrones no enlazantes a menudo también es conocido como un **par solitario**. Los átomos de oxígeno, de nitrógeno y los halógenos (F, Cl, Br, I) normalmente tienen electrones no enlazantes en sus compuestos

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Las estructuras de Lewis son la forma de representar los enlaces en química orgánica. Aprender a representarlas de forma rápida y correctamente será muy útil a lo largo de este curso.

estables. Estos pares solitarios de electrones no enlazantes ayudan a determinar la reactividad de sus compuestos. Las estructuras de Lewis siguientes muestran un par solitario de electrones en el átomo de nitrógeno de la metilamina y dos pares solitarios en el átomo de oxígeno del etanol. Los átomos de los halógenos normalmente tienen tres pares solitarios, como se muestra en la estructura del clorometano.



Una estructura de Lewis correcta debería mostrar los pares solitarios de electrones. Los químicos orgánicos a menudo dibujan estructuras de Lewis omitiendo la mayoría o todos los pares solitarios de electrones. Éstas no son estructuras correctas de Lewis porque uno se ha de imaginar el número de electrones no enlazantes.

PROBLEMA 1.2

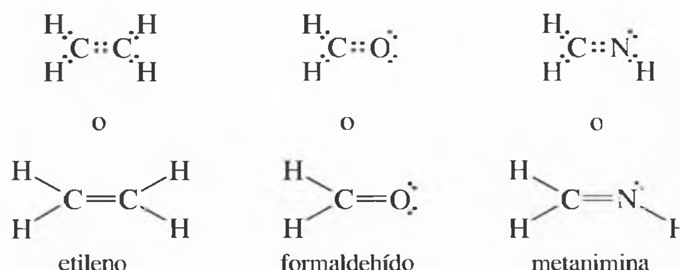
Dibuje las estructuras de Lewis de los siguientes compuestos:

(a) amoniaco, NH_3
(b) agua, H_2O
(c) ión hidronio, H_3O^+
(d) propano, C_3H_8
(e) etilamina, $CH_3CH_2NH_2$
(f) dimetil éter, CH_3OCH_3
(g) fluoroetano, CH_3CH_2F
(h) 2-propanol, $CH_3CH(OH)CH_3$
(i) borano, BH_3
(j) trifluoruro de boro, BF_3

Explique qué es inusual en el enlace de los compuestos (i) y (j).

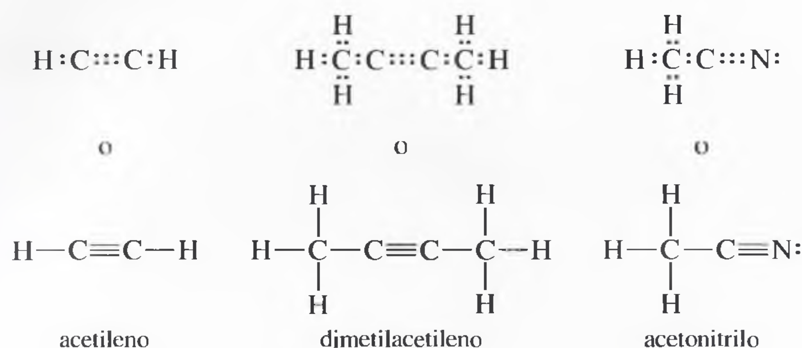
1.5 Enlace múltiple

Al representar las estructuras de Lewis en la Sección 1.4, se pusieron un par de electrones entre cada dos átomos. La compartición de un par de electrones entre dos átomos se conoce como **enlace sencillo**. Muchas moléculas comparten con sus átomos adyacentes dos o incluso tres pares de electrones; cuando se comparten dos pares se da el nombre de **enlace doble** y cuando se comparten tres pares se da el nombre de **enlace triple**. El etileno (C_2H_4) es un compuesto orgánico con un doble enlace. Cuando se representan las estructuras de Lewis para el etileno, la única forma de conseguir que los dos átomos de carbono tengan octetos es mediante la compartición de dos pares de electrones. El ejemplo siguiente muestra compuestos orgánicos con dobles enlaces. En cada caso, se comparten cuatro electrones (dos pares) entre dos átomos para formar octetos. Una doble línea (═) simboliza el doble enlace.



El acetileno, cuando se combina con el oxígeno, arde con una llama intensa que tiene diversas aplicaciones. Se puede utilizar para soldar las piezas de un puente bajo el agua o para reparar las tuberías de un oleoducto en Siberia.

El acetileno (C_2H_2) tiene un triple enlace. Su estructura de Lewis muestra los tres pares de electrones entre los dos átomos de carbono para que formen un octeto. Una línea triple (≡) simboliza el triple enlace.



Todas estas estructuras de Lewis muestran que el carbono normalmente forma cuatro enlaces en compuestos orgánicos neutros. El nitrógeno generalmente forma tres enlaces y el oxígeno dos. El hidrógeno y los halógenos normalmente forman un enlace. El número de enlaces que normalmente puede formar un átomo se conoce como **valencia.** El carbono es tetravalente, el nitrógeno trivalente, el oxígeno divalente, y el hidrógeno y los halógenos monovalentes. Si se recuerda el número usual de enlaces de estos elementos, se podrán escribir estructuras orgánicas con mucha facilidad. Si una estructura se representa de forma que cada átomo tenga el número de enlaces que le corresponden, la estructura de Lewis será correcta.

RESUMEN **Modelos de enlace más frecuentes (sin carga)**

	carbono	nitrógeno	oxígeno	hidrógeno	halógenos
valencia:	4	3	2	1	1
pares solitarios:	0	1	2	0	3

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Estos «números de enlaces usuales» pueden ser sencillos o estar combinados en dobles y triples enlaces. Por ejemplo, los tres enlaces del nitrógeno podrían corresponder a tres enlaces sencillos, a un enlace sencillo y uno doble, o a un triple enlace (:N≡N:). En los problemas hay que considerar todas las posibilidades.

PROBLEMA 1.3

Escriba la estructura de Lewis para cada una de las siguientes fórmulas moleculares:

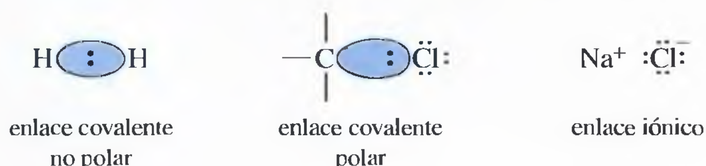
(a) N_2 **(b)** HCN **(c)** HONO
(d) CO_2 **(e)** H_2CNH **(f)** HCO_2H
(g) C_2H_3Cl **(h)** HNNH **(i)** C_3H_6
(j) C_3H_4 (dos dobles enlaces) **(k)** C_3H_4 (un triple enlace)

PROBLEMA 1.4

Rodee con un círculo los pares solitarios (pares de electrones no enlazantes) en las estructuras representadas en el Problema 1.3.

1.6 La electronegatividad y la polaridad de enlace

Un enlace cuyos electrones están igualmente compartidos por los dos átomos recibe el nombre de **enlace covalente no polar**. El enlace en la molécula de H_2 y el enlace C—C en el etano son enlaces covalentes no polares. En la mayoría de enlaces entre dos elementos diferentes los electrones del enlace están atraídos de forma diferente por cada uno de los dos núcleos. Cuando la compartición del par de electrones del enlace no es igual para los dos átomos, a este enlace se le conoce como **enlace covalente polar.**





▶ Figura 1.6
El clorometano contiene un enlace polar carbono-cloro con una carga negativa parcial en el cloro y una carga positiva parcial en el carbono. El mapa de potencial electrostático muestra una región roja (rica en electrones) alrededor de la carga negativa parcial y una región azul (pobre en electrones) alrededor de la carga positiva parcial. El resto de colores indican valores intermedios de potencial electrostático.

Cuando el carbono se enlaza al cloro, por ejemplo, los electrones de enlace son atraídos más fuertemente hacia el átomo de cloro, por lo que el átomo de carbono adquirirá una pequeña carga positiva parcial y el átomo de cloro esa misma cantidad de carga pero de signo negativo. La Figura 1.6 muestra el enlace polar carbono-cloro del clorometano. Nosotros simbolizaremos la polaridad de enlace por una flecha que tenga como origen la carga positiva del enlace polar, y sobre este origen un signo positivo. La polaridad de un enlace se mide por su **momento dipolar** (μ), definido por el producto de la carga (separación de las cargas δ^+ y δ^-) y la longitud del enlace. El símbolo δ^+ significa «una pequeña cantidad de carga positiva» y el símbolo δ^- «una pequeña cantidad de carga negativa».

La Figura 1.6 también muestra un **mapa de potencial electrostático (MPE)** para el clorometano, que usa colores para representar la distribución de la carga calculada en una molécula. El rojo indica regiones ricas en electrones y el azul regiones pobres en electrones. El naranja, amarillo y verde indican niveles intermedios de potencial electrostático. En el clorometano, la región roja muestra la carga negativa parcial del cloro y la región azul indica la carga positiva parcial de los átomos de carbono y de hidrógeno.

A menudo se usan las **electronegatividades** como guía para predecir si un determinado enlace será polar y la dirección del momento dipolar. La escala de electronegatividad de Pauling, la que comúnmente utilizan los químicos orgánicos, se basa en las propiedades del enlace y es muy útil para predecir la polaridad de los enlaces covalentes. Los elementos con electronegatividades más altas atraen con más fuerza a los electrones de enlace. No obstante, en un enlace entre dos átomos diferentes, el átomo con la electronegatividad más alta es el extremo negativo del dipolo. La Figura 1.7 muestra las electronegatividades de Pauling para algunos de los elementos importantes de los compuestos orgánicos.

Obsérvese que la electronegatividad aumenta de izquierda a derecha a lo largo de la tabla periódica. El nitrógeno, el oxígeno y los halógenos son más electronegativos que el carbono; el sodio, el litio y el magnesio son menos electronegativos. La electronegatividad del hidrógeno es parecida a la del carbono, por lo que el enlace C—H normalmente se considera no polar. La polaridad de los enlaces y de las moléculas se tratará con más detalle en la Sección 2.9.

PROBLEMA 1.5

Haga uso de las electronegatividades para predecir los momentos dipolares de los siguientes enlaces:

(a) C—Cl **(b)** C—O **(c)** C—N **(d)** C—S **(e)** C—B
(f) N—Cl **(g)** N—O **(h)** N—S **(i)** N—B **(j)** B—Cl

H 2.2						
Li 1.0	Be 1.6	B 1.8	C 2.5	N 3.0	O 3.4	F 4.0
Na 0.9	Mg 1.3	Al 1.6	Si 1.9	P 2.2	S 2.6	Cl 3.2
K 0.8						Br 3.0
						I 2.7

▶ Figura 1.7
Electronegatividades de algunos de los elementos que se encuentran en los compuestos orgánicos.

1.7 Cargas formales

En los enlaces polares, las cargas parciales (δ^+ y δ^-) de los átomos del enlace son *reales*. Las **cargas formales** proporcionan un método de seguimiento de los electrones, pero pueden corresponder o no a cargas reales. En la mayoría de los casos, si la estructura de Lewis muestra que un átomo tiene una carga formal, quiere decir que tiene parte de esa carga. El concepto de carga formal ayuda a determinar qué átomos tienen mayor cantidad de carga en una molécula y ver que hay átomos cargados en moléculas que son neutras globalmente.

Para calcular las cargas formales, hay que contar cuántos electrones contribuyen a la carga de cada átomo y comparar ese número con el número de electrones de valencia que hay en el átomo neutro y aislado (dado por el número de grupo en la tabla periódica). Los electrones que contribuyen a la carga de un átomo son:

1. *Todos* sus electrones no compartidos (no enlazantes).
2. *La mitad* de los electrones (enlazantes) que comparte con otros átomos, o un electrón de cada par de enlace.

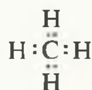
La carga formal de un átomo determinado puede ser calculada mediante la fórmula:

$$\text{carga formal (CF)} = [\text{número de grupo}] - [\text{electrones no enlazantes}] - \tfrac{1}{2}[\text{electrones compartidos}]$$

PROBLEMA RESUELTO 1.1

Calcule la carga formal (CF) de cada átomo de las estructuras siguientes:

(a) Metano (CH_4)

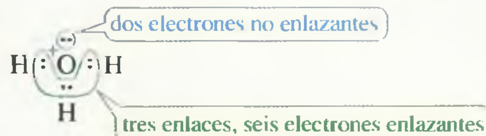


SOLUCIÓN

Cada átomo de hidrógeno del metano tiene un par enlazante de electrones (dos electrones compartidos). La mitad de los dos electrones compartidos es un electrón de valencia y es lo que el hidrógeno necesita para ser neutro. Los átomos de hidrógeno con un enlace son neutros formalmente: $CF = 1 - 0 - 1 = 0$.

El átomo de carbono tiene cuatro pares de electrones enlazantes (ocho electrones). La mitad de los ocho electrones compartidos, esto es, cuatro electrones son los que el carbono (grupo IVA) necesita para ser neutro. El carbono es formalmente neutro cuando tiene cuatro enlaces: $CF = 4 - 0 - \frac{1}{2}(8) = 0$.

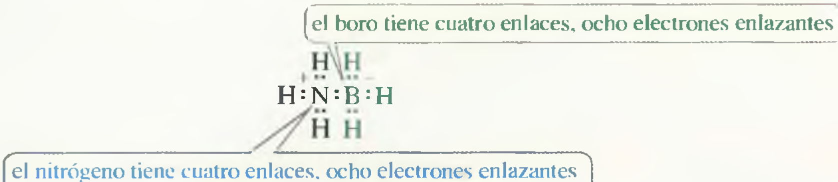
(b) Ión hidronio, H_3O^+



SOLUCIÓN

Cuando se representa la estructura de Lewis para este ión, se utilizan ocho electrones: seis del oxígeno y tres de los hidrógenos, menos uno porque el ión tiene una carga positiva. Cada hidrógeno tiene un enlace y es formalmente neutro. El oxígeno está rodeado por un octeto, con seis electrones enlazantes y dos electrones no enlazantes. La mitad de los electrones enlazantes más todos los electrones no enlazantes contribuyen a la carga: $6/2 + 2 = 5$; pero el oxígeno (grupo VIA) necesita seis electrones de valencia para ser neutro, por este motivo, el átomo de oxígeno tiene una carga formal de $+1$: $CF = 6 - 2 - \frac{1}{2}(6) = +1$.

(c) $H_3N—BH_3$



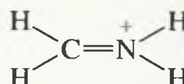
SOLUCIÓN

Éste es un compuesto neutro donde los átomos individuales están cargados formalmente. La estructura de Lewis muestra que tanto el nitrógeno como el boro tienen cuatro pares de electrones enlazantes. Los dos átomos, boro y nitrógeno, tienen $8/2 = 4$ electrones que contribuyen a sus cargas. El nitrógeno (grupo V) necesita cinco electrones de valencia para ser neutro, por lo que su carga formal es $+1$. El boro (grupo III) sólo necesita tres electrones de valencia para ser neutro, por lo que su carga formal es -1.

$$\text{Nitrógeno:} \quad CF = 5 - 0 - \tfrac{1}{2}(8) = +1$$

$$\text{Boro:} \quad CF = 3 - 0 - \tfrac{1}{2}(8) = -1$$

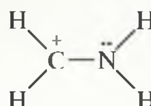
(d) $[H_2CNH_2]^+$



SOLUCIÓN

En esta estructura, tanto el carbono como el nitrógeno tienen cuatro pares de electrones enlazantes. Con cuatro enlaces, el carbono es formalmente neutro; no obstante, el nitrógeno es del grupo V, por lo que su carga positiva formal es: $CF = 5 - 0 - 4 = +1$.

Este compuesto también podría ser representado con la siguiente estructura de Lewis:



En esta estructura, el átomo de carbono tiene tres enlaces con seis electrones enlazantes que, si se dividen entre dos, $6/2 = 3$, se observa que el carbono tiene un electrón menos de los cuatro que necesita para ser neutro formalmente: $CF = 4 - 0 - \tfrac{1}{2}(6) = +1$.

El nitrógeno tiene seis electrones enlazantes y dos electrones no enlazantes. Si se hace el cálculo $6/2 + 2 = 5$, se observa que el nitrógeno es neutro en esta segunda estructura:

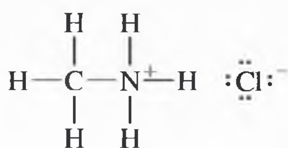
$$CF = 5 - 2 - \tfrac{1}{2}(6) = 0$$

El significado de estas dos estructuras de Lewis se discute en la Sección 1.9.

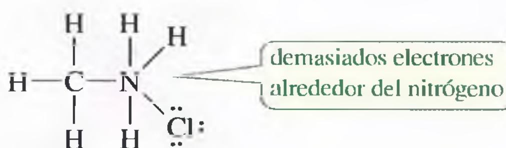
La mayoría de los compuestos orgánicos sólo contienen un número pequeño de elementos bastante comunes, normalmente con el octeto de electrones completo. La tabla resumen de la página siguiente indica la naturaleza de los enlaces más habituales, utilizando líneas para representar los pares de electrones enlazantes. Utilice estas reglas de cálculo de las cargas formales para comprobar las cargas que se dan en las estructuras. Si las estructuras se entienden bien, será fácil representar los compuestos orgánicos y sus iones de forma rápida y correcta.

1.8 Estructuras iónicas

Algunos compuestos orgánicos contienen enlaces iónicos. Por ejemplo, la estructura del cloruro de metilamonio (CH_3NH_3Cl) no se puede representar si solamente se utilizan enlaces covalentes; esto requeriría que el nitrógeno tuviese cinco enlaces, lo que implicaría diez electrones en la capa de valencia. La estructura correcta contiene un ión cloruro enlazado iónicamente al resto de la estructura.



cloruro de metilamonio



no se puede representar mediante enlaces covalentes

RESUMEN **Modelos de enlace más frecuentes en los compuestos e iones orgánicos**

Átomo	*Electrones de valencia*	*Cargado positivamente*	*Neutro*	*Cargado negativamente*
B	3		—B— (no octeto)	—B⁻—
C	4	—C⁺— (no octeto)	—C—	—C̈⁻—
N	5	—N⁺—	—N̈—	—N̈⁻—
O	6	—Ö⁺—	—Ö—	—Ö:⁻
halógeno	7	—C̈l⁺—	—C̈l:	:C̈l:⁻

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS
Esta tabla es muy importante. Haz un número de problemas suficientes como para familiarizarte con estos modelos de enlace, tal que puedas saber cuándo otros modelos son incorrectos o bien inusuales.

Algunas moléculas se pueden representar tanto en forma covalente como iónica. Por ejemplo, el acetato de sodio ($NaOCOCH_3$) se puede representar tanto con un enlace covalente como con un enlace iónico entre el sodio y el oxígeno. Como el sodio normalmente forma enlaces iónicos con el oxígeno (NaOH), la estructura con enlace iónico es la que se prefiere. En general, los enlaces entre átomos con gran diferencia de electronegatividad (2 o más) normalmente se representan como compuestos iónicos.

Na^+ $^-$:Ö—C(=O)—CH_3 (más común) Na—Ö—C(=O)—CH_3 (menos común)

más común menos común

PROBLEMA 1.6

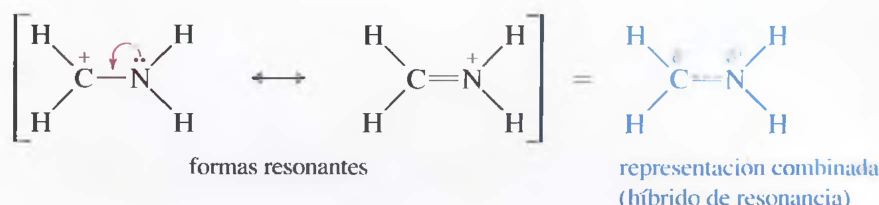
Dibuje las estructuras de Lewis de los siguientes compuestos e iones, diciendo cuál es su carga formal apropiada:

(a) $[CH_3OH_2]^+$ **(b)** NH_4Cl
(c) $(CH_3)_2NH_2Cl$ **(d)** $NaOCH_3$
(e) $^+CH_3$ **(f)** $^-CH_3$
(g) $NaBH_4$ **(h)** $NaBH_3CN$
(i) $(CH_3)_2O—BF_3$ **(j)** $[HONH_3]^+$
(k) $KOC(CH_3)_3$ **(l)** $[H_2C{=}OH]^+$

1.9 Resonancia

1.9A Híbridos de resonancia

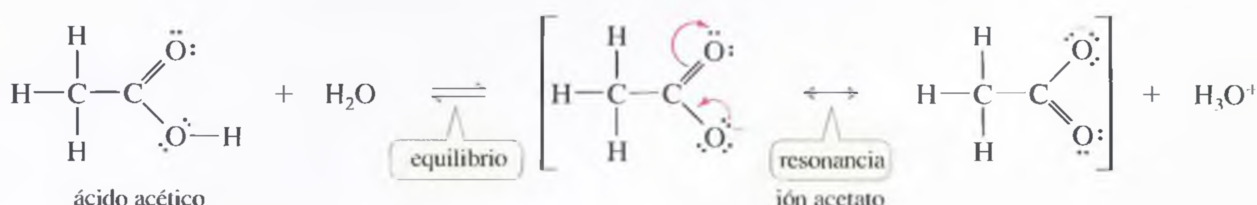
Algunas de las estructuras de los compuestos no es adecuado representarlas mediante una sola estructura de Lewis. Cuando son posibles dos o más estructuras de enlace de valencia, que difieren sólo en la colocación de los electrones, la molécula suele mostrar características de las dos estructuras. A estas estructuras diferentes se las conoce como **estructuras de resonancia** o **formas resonantes,** ya que no son compuestos diferentes, sino formas diferentes de representar el mismo compuesto. La molécula real se dice que corresponde a un **híbrido de resonancia** de sus formas resonantes. En el Problema resuelto 1.1(d) se mostró cómo el ión $[H_2CNH_2]^+$ se podía representar por cualquiera de las siguientes formas de resonancia:



La estructura real de este ión es un híbrido de resonancia de las dos estructuras. En la molécula real, la carga positiva esta **deslocalizada** (extendida) entre el átomo de carbono y el de nitrógeno. En la forma resonante de la izquierda, la carga positiva está en el carbono, pero el carbono no tiene un octeto. Los electrones no enlazantes del nitrógeno se pueden mover por el enlace (tal como indica la flecha roja) dando una segunda estructura con un doble enlace entre el nitrógeno que tiene carga positiva y el carbono que posee un octeto. La representación combinada de las dos formas de resonancia en una sola representación da lugar a una carga compartida entre el nitrógeno y el carbono.

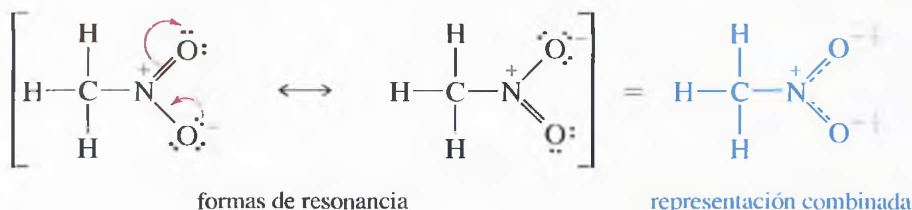
El extender la carga positiva sobre dos átomos hace que el ión sea más estable que en el caso de que la carga positiva estuviera localizada solamente sobre el carbono o sobre el nitrógeno. Se dice que este catión está **estabilizado por resonancia**. La resonancia es más importante cuando permite que una carga esté deslocalizada entre dos o más átomos, como en el ejemplo mencionado.

La estabilización por resonancia desempeña un papel crucial en la química orgánica, especialmente en la química de compuestos que tienen dobles enlaces. Se usará frecuentemente el concepto de resonancia a lo largo de este curso. Por ejemplo, la acidez del ácido acético (*véase* abajo) se incrementa por efecto de la resonancia. Cuando el ácido acético pierde un protón, el ión acetato resultante tiene una carga negativa deslocalizada sobre los dos átomos de oxígeno. Cada átomo de oxígeno posee la mitad de la carga negativa y su deslocalización estabiliza el ión. Cada uno de los enlaces carbono-oxígeno es intermedio entre un enlace doble y un enlace sencillo, por lo que se dice que su *orden de enlace* es de $1\frac{1}{2}$.



Se usará una sola flecha con doble punta entre las formas de resonancia (a menudo puestas entre corchetes) para indicar que la estructura real es un híbrido de las estructuras de Lewis representadas. Por otra parte, un equilibrio se representará por dos flechas con sentidos opuestos.

Algunas moléculas sin carga también tienen estructuras de resonancia estabilizadas con la misma carga formal positiva y negativa. Se pueden representar dos estructuras de Lewis para el nitrometano (CH_3NO_2), pero las dos estructuras tienen una caga positiva formal en el nitrógeno y una carga negativa en uno de los oxígenos. Por tanto, el nitrometano tiene una carga positiva en el átomo de nitrógeno y una carga negativa extendida por igual sobre los dos átomos de oxígeno. Los enlaces N—O están entre un enlace sencillo y uno doble, tal como se indica en la representación combinada siguiente:

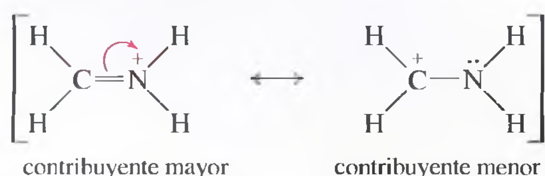


Recuerde que las formas de resonancia individuales no existen como especies químicas independientes. La molécula no «resuena» entre esas estructuras, es un híbrido con

características de ambas estructuras. Una analogía sería una mula, que es un híbrido de un caballo y un burro. La mula no «resuena» entre parecerse a un caballo o a un burro; simplemente es una mula, con el amplio dorso de un caballo y las grandes orejas de un burro.

1.9B Contribución mayor o menor de las formas resonantes al híbrido de resonancia

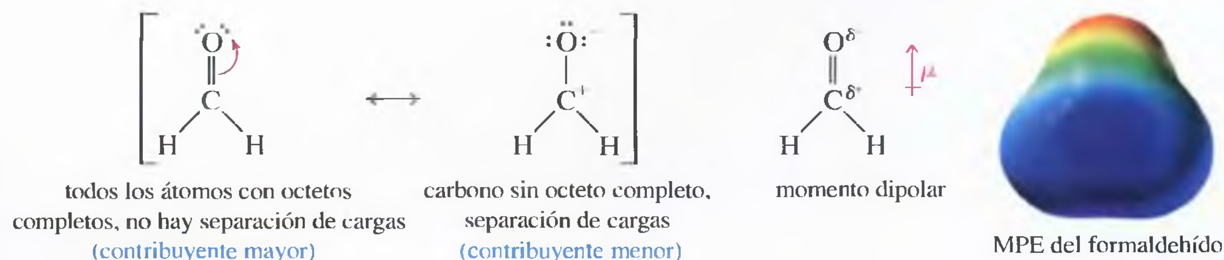
Dos o más estructuras de Lewis correctas para un mismo compuesto pueden o no representar distribuciones de electrones de igual energía. A pesar de que formas de resonancia separadas no existen, se pueden estimar sus energías relativas como si existieran. La mayoría de las formas de resonancia estables son representaciones más cercanas de la molécula real que las menos estables. Las dos formas de resonancia del apartado anterior, para el ión acetato, tienen enlaces similares e idéntica energía. Lo mismo se puede decir para las dos formas de resonancia del nitrometano. Las formas de resonancia siguientes, por el contrario, tienen enlaces diferentes.



contribuyente mayor   contribuyente menor

Las estructuras anteriores no tienen la misma energía estimada. La primera estructura tiene la carga positiva en el nitrógeno. La segunda tiene la carga positiva en el carbono, y el átomo de carbono no posee un octeto completo. La primera estructura es más estable ya que tiene un enlace adicional y todos los átomos tienen octetos completos. Muchos iones estables tienen una carga positiva en el átomo de nitrógeno con cuatro enlaces (*véase* la tabla resumen de la página 13). A la forma de resonancia más estable se la conoce como la **contribuyente mayor** y a la forma menos estable como la **contribuyente menor**. La estructura del compuesto real se parece más al contribuyente mayor que al contribuyente menor.

Muchas moléculas orgánicas tienen contribuyentes de resonancia mayor y menor. El formaldehído ($H_2C{=}O$) se puede representar con una carga negativa en el oxígeno, equilibrada por una carga positiva en el carbono. Esta forma de resonancia polar tiene mayor energía estimada que la estructura con doble enlace, porque tiene separación de cargas, menos enlaces y un átomo de carbono cargado positivamente con un octeto incompleto. La estructura con cargas separadas es solamente un contribuyente menor, pero ayuda a explicar por qué el enlace C=O del formaldehído es muy polar, con una carga positiva parcial en el carbono y una carga negativa parcial en el oxígeno. El mapa de potencial electrostático (MPE) también muestra una región rica en electrones (rojo) alrededor del oxígeno y una región pobre en electrones (azul) alrededor del carbono en el formaldehído.



todos los átomos con octetos completos, no hay separación de cargas (contribuyente mayor)

carbono sin octeto completo, separación de cargas (contribuyente menor)

momento dipolar

MPE del formaldehído

Cuando se representan las formas de resonancia, se intenta dibujar estructuras que sean lo más bajas posible en energía. Las mejores candidatas son las que tienen un número máximo de octetos y el máximo número de enlaces. Además, las estructuras tienen que tener la mínima cantidad de separación de cargas.

Sólo los electrones pueden estar deslocalizados. Al contrario que los electrones, los núcleos no pueden estar deslocalizados, deben permanecer en el mismo lugar, con las mismas distancias de enlace y los mismos ángulos en todos los contribuyentes a la resonancia. Las reglas generales siguientes serán útiles para representar estructuras de resonancias.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Para comparar las formas de resonancia se pueden utilizar los siguientes criterios, comenzando por el más importante:
1. Tantos octetos como sea posible.
2. Tantos enlaces como sea posible.
3. Si hay carga negativa se coloca en los átomos electronegativos.
4. La menor separación de cargas posible.

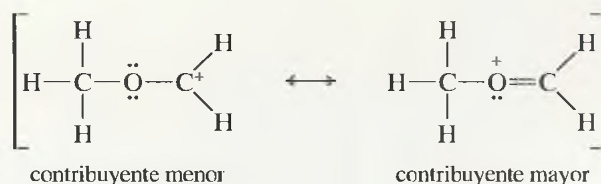
1. Todas las estructuras de resonancia deben ser estructuras de Lewis válidas para el compuesto.
2. Sólo se puede cambiar la posición de los electrones de una estructura a otra (los electrones de los dobles enlaces y pares solitarios son los que se cambian con más frecuencia). El núcleo no se puede cambiar de posición y los ángulos de enlace han de ser los mismos.
3. El número de electrones desapareados (si hay alguno) debe permanecer igual. La mayoría de los compuestos estables no tienen electrones desapareados y todos los electrones deben permanecer apareados en todas las estructuras de resonancia.
4. El contribuyente mayor a la resonancia es el que tiene menor energía.
   Los buenos contribuyentes generalmente tienen todos los octetos satisfechos, con el máximo número de enlaces covalentes que sea posible y con una separación de cargas lo menor posible. Las cargas negativas son más estables en los átomos más electronegativos.
5. La estabilización por resonancia es más importante cuando sirve para deslocalizar una carga entre dos o más átomos.

PROBLEMA RESUELTO 1.2

Para cada uno de los siguientes compuestos, represente las formas de resonancia importantes. Indique qué estructuras tienen contribuyentes mayores y menores, o si tienen la misma energía.

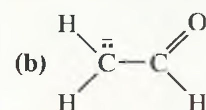
(a) $[CH_3OCH_2]^+$

SOLUCIÓN

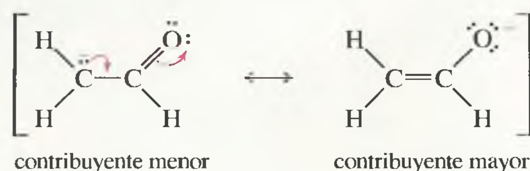


contribuyente menor   contribuyente mayor

La primera estructura (menor) tiene un átomo de carbono con sólo seis electrones a su alrededor. La segunda estructura (mayor) tiene octetos en todos los átomos y un enlace adicional.

(b) 

SOLUCIÓN

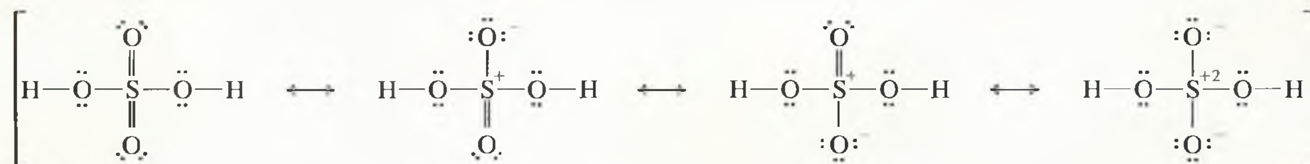


contribuyente menor   contribuyente mayor

Las dos estructuras tienen octetos en el átomo de oxígeno y en el de carbono, y tienen el mismo número de enlaces. La primera estructura tiene la carga negativa en el carbono y la segunda la tiene en el oxígeno. El oxígeno es más electronegativo que el carbono, por lo tanto, la segunda estructura es el contribuyente mayor.

(c) H_2SO_4

SOLUCIÓN



La primera estructura, con más enlaces y menor separación de carga, es posible porque el azufre es un elemento de la tercera fila de la tabla periódica con orbitales *d* accesibles, lo que le da la posibilidad de expandir aparentemente su octeto. Por ejemplo, el SF_6 es un compuesto estable con 12 electrones alrededor del azufre. Sin embargo, algunos cálculos teóricos sugieren que la última estructura representada, con octetos en todos los átomos, podría ser la contribuyente mayor a la resonancia. No se puede predecir siempre el contribuyente mayor de un híbrido de resonancia.

PROBLEMA 1.7

Represente las formas de resonancia importantes de las siguientes moléculas e iones:

(a) CO_3^{2-} **(b)** NO_3^- **(c)** NO_2^- **(d)** $H_2C{=}CH{-}CH_2^+$
(e) $H_2C{=}CH{-}CH_2^-$ **(f)** SO_4^{2-} **(g)** $[CH_3C(OCH_3)_2]^+$

PROBLEMA 1.8

Para cada uno de los siguientes compuestos, represente las formas de resonancia importantes. Indique qué estructuras son las contribuyentes mayores y menores a la resonancia, o si tienen la misma energía.

(a) $[H_2CNO_2]^-$ **(b)** $H_2C{=}CH{-}NO_2$ **(c)** $[H_2COH]^+$
(d) H_2CNN **(e)** $[H_2CCN]^-$ **(f)** $H_2N{-}\overset{+}{C}H{-}CH{=}CH{-}NH_2$
(g) $H{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}CH{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}H$ **(h)** $H{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}NH_2$

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Cuando se representan formas de resonancia para iones, observe cómo se puede deslocalizar la carga entre varios átomos. Intente colocar una carga negativa sobre elementos electronegativos como el oxígeno y el nitrógeno. Intente, así mismo, colocar una carga positiva sobre todos los carbonos que sea posible, pero especialmente sobre los átomos que puedan alojar la carga positiva y tener un octeto completo; por ejemplo, el oxigeno (con tres enlaces) o el nitrógeno (con cuatro enlaces).

1.10 Fórmulas estructurales

Los químicos orgánicos utilizan varias clases de fórmulas para representar los compuestos orgánicos. Algunas de estas fórmulas incluyen una notación específica que requiere una explicación. Las **fórmulas estructurales** indican qué átomos están enlazados a otros. Hay dos tipos de fórmulas estructurales: las estructuras de Lewis completas y las fórmulas estructurales condensadas. Además, hay varias formas de representar fórmulas estructurales condensadas. Según se ha visto, una estructura de Lewis simboliza un par de electrones enlazantes como un par de puntos o como una línea (—). Los pares solitarios de electrones se muestran como pares de puntos.

1.10A Fórmulas estructurales condensadas

Las **fórmulas estructurales condensadas** (Tabla 1.2) se representan sin mostrar todos los enlaces individuales. En una estructura condensada, cada átomo central se representa junto a los átomos a los que está enlazado. Los átomos enlazados a un átomo central a menudo se escriben a continuación del átomo central (CH_3CH_3 en lugar de $H_3C{-}CH_3$) incluso aunque no sea el orden del verdadero enlace. En muchos casos, si hay dos o más grupos idénticos, se puede utilizar un paréntesis y un subíndice para representar a todos estos grupos. Los electrones no enlazantes raramente se representan en las fórmulas estructurales condensadas.

TABLA 1.2 Ejemplos de fórmulas estructurales condensadas

Compuesto	Estructura de Lewis	Fórmula estructural condensada
etano	H H | | H—C—C—H | | H H	CH_3CH_3
isobutano	H H H | | | H—C—C—C—H | | | H | H H—C—H | H	$(CH_3)_3CH$
n-hexano	H H H H H H | | | | | | H—C—C—C—C—C—C—H | | | | | | H H H H H H	$CH_3(CH_2)_4CH_3$

(continúa en la página siguiente)

TABLA 1.2 *(continuación)*

Compuesto	Estructura de Lewis	Fórmula estructural condensada
dietil éter	H H H H H—C—C—Ö—C—C—H H H H H	$CH_3CH_2OCH_2CH_3$ o $CH_3CH_2—O—CH_2CH_3$ o $(CH_3CH_2)_2O$
etanol	H H H—C—C—Ö—H H H	CH_3CH_2OH
alcohol isopropílico	H :Ö—H H H—C—C——C—H H H H	$(CH_3)_2CHOH$
dimetilamina	H H H—C—N̈—C—H H H H	$(CH_3)_2NH$

Cuando se escribe una fórmula estructural condensada para un compuesto que contiene enlaces dobles o triples, los enlaces múltiples con frecuencia se representan igual que en las estructuras de Lewis. La Tabla 1.3 muestra ejemplos de fórmulas estructurales condensadas que contienen enlaces múltiples. Observe que el grupo —CHO de un aldehído y el grupo —COOH de un ácido carboxílico se enlazan de forma diferente a como sugiere la notación condensada.

Como se puede observar en las Tablas 1.2 y 1.3, la diferencia entre una fórmula estructural de Lewis completa y una fórmula estructural condensada puede ser confusa. Los químicos con frecuencia representan las fórmulas con algunas partes condensadas y otras

TABLA 1.3 Fórmulas estructurales condensadas para dobles y triples enlaces

Compuesto	Estructura de Lewis	Fórmula estructural condensada
2-buteno	H H H H—C—C=C—C—H H H H	$CH_3CHCHCH_3$ o $CH_3CH=CHCH_3$
acetonitrilo	H H—C—C≡N: H	CH_3CN o $CH_3C≡N$
acetaldehído	H :Ö: H—C—C—H (C=O) H	CH_3CHO o CH_3CH (con O doble enlazado al C)
acetona	H :Ö: H H—C—C—C—H (C=O) H H	CH_3COCH_3 o CH_3CCH_3 (con O doble enlazado al C central)
ácido acético	H :Ö: H—C—C—Ö—H (C=O) H	CH_3COOH o $CH_3C—OH$ (con O doble enlazado al C) o CH_3CO_2H

completamente desarrolladas. El estudiante debería trabajar con las diferentes formas de representar las fórmulas para entender su significado.

PROBLEMA 1.9

Represente las estructuras de Lewis completas para las siguientes fórmulas estructurales condensadas:

(a) $CH_3(CH_2)_3CH(CH_3)_2$ **(b)** $(CH_3)_2CHCH_2Cl$ **(c)** $CH_3CH_2COCHCH_2$
(d) CH_3CH_2CHO **(e)** CH_3COCN **(f)** $(CH_3)_3CCOOH$ **(g)** $(CH_3CH_2)_2CO$

1.10B Fórmulas lineoangulares

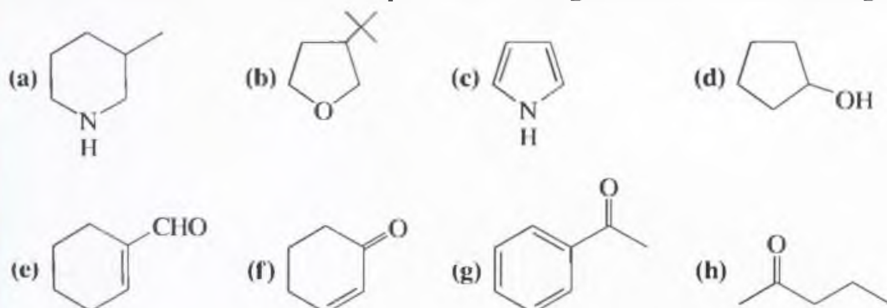
Otra forma de representar las estructuras orgánicas es la **fórmula lineoangular**, algunas veces llamada **estructura esquelética** o de barras. Las fórmulas lineoangulares con frecuencia se usan en los compuestos cíclicos y muy ocasionalmente en los lineales. En una fórmula lineoangular, los enlaces están representados por líneas y los átomos de carbono vienen dados por los vértices o puntos de encuentro de dos líneas, o el punto del principio o final de la línea en el caso de los extremos. Los átomos de nitrógeno, de oxígeno y los halógenos se escriben con su símbolo, pero los átomos de hidrógeno frecuentemente no se simbolizan a no ser que vayan unidos a elementos que se han simbolizado. Se supone que cada átomo de carbono tiene los suficientes átomos de hidrógeno para que el total de sus enlaces sea cuatro. Los electrones no enlazantes raramente se representan. La Tabla 1.4 muestra algunos ejemplos de estas representaciones lineoangulares.

TABLA 1.4 Ejemplos de representaciones lineoangulares

Compuesto	Estructura condensada	Fórmula lineoangular
hexano	$CH_3(CH_2)_4CH_3$	
2-hexeno	$CH_3CH{=}CHCH_2CH_2CH_3$	
3-hexanol	$CH_3CH_2CH(OH)CH_2CH_2CH_3$	OH
2-ciclohexenona	CH_2, CH_2, CH_2, C=O, CH, CH	O
2-metilciclohexanol	CH_2, CH_2, CH_2, CH_2, CHOH, $CHCH_3$	OH, CH_3 o OH
ácido nicotínico (vitamina, también llamada niacina)	H, C, COOH, H, N, H	COOH, N o O, OH, N

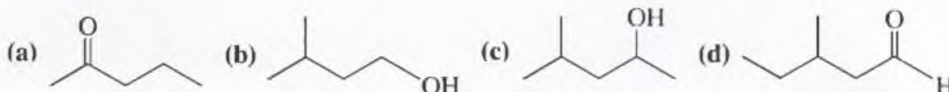
PROBLEMA 1.10

Escriba la estructura de Lewis correspondiente a las siguientes estructuras lineoangulares:



PROBLEMA 1.11

Represente las fórmulas estructurales condensadas correspondientes a las siguientes estructuras lineoangulares:



1.11 Fórmulas moleculares y fórmulas empíricas

Antes de poder escribir las posibles fórmulas estructurales de un compuesto, se necesita saber su fórmula molecular. La **fórmula molecular** simplemente informa del número de átomos de cada elemento que hay en una molécula de un compuesto. Por ejemplo, la fórmula molecular del 1-butanol es $C_4H_{10}O$.



$CH_3CH_2CH_2CH_2OH$

1-butanol, fórmula molecular $C_4H_{10}O$

Cálculo de la fórmula empírica Las fórmulas moleculares se pueden determinar mediante un proceso que consta de dos pasos. El primer paso es la determinación de la **fórmula empírica**, o relación relativa entre los elementos presentes en la molécula. Suponga, por ejemplo, que en un compuesto desconocido, por análisis elemental cuantitativo, se encontró que contenía un 40.00% de carbono y un 6.67% de hidrógeno. La masa restante, 53.33%, se supone que era oxígeno. Para pasar esos números a una fórmula empírica, se puede seguir un procedimiento simple:

1. Suponga que la muestra contiene 100 g, por lo que los valores porcentuales dan el número de gramos de cada elemento. Dividiendo el número de gramos de cada elemento por la masa atómica se obtiene el número de moles de ese átomo en los 100 g de muestra.
2. Divida cada uno de los números de moles obtenidos en el paso anterior por el número más pequeño y redondee a la cifra entera más próxima. Este paso ha de conducir a la relación existente, expresada en números enteros, entre los elementos de la molécula.

Para el compuesto desconocido, con los datos anteriores y siguiendo los pasos indicados, se obtendrían los siguientes resultados:

$$\frac{40.0 \text{ g C}}{12.0 \text{ g/mol}} = 3.33 \text{ mol C}; \quad \frac{3.33 \text{ mol}}{3.33 \text{ mol}} = 1$$

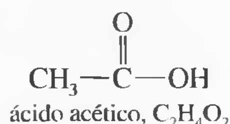
$$\frac{6.67 \text{ g H}}{1.01 \text{ g/mol}} = 6.60 \text{ mol H}; \quad \frac{6.60 \text{ mol}}{3.33 \text{ mol}} = 1.98 \cong 2$$

$$\frac{53.3 \text{ g O}}{16.0 \text{ g/mol}} = 3.33 \text{ mol O}; \quad \frac{3.33 \text{ mol}}{3.33 \text{ mol}} = 1$$

En el primer cálculo se divide el número de gramos de carbono por 12, el número de gramos de hidrógeno por 1 y el número de gramos de oxígeno por 16. Se comparan los resultados dividiendo todos los valores obtenidos por el número más pequeño, 3.33. El resultado final da una relación de un átomo de carbono por dos de hidrógeno y uno de oxígeno. Este resultado nos dice que la fórmula empírica es $C_1H_2O_1$ o CH_2O, que muestra solamente la relación de los elementos. La fórmula molecular puede ser un múltiplo cualquiera de la fórmula empírica, porque cualquier múltiplo también tiene la misma relación numérica entre los átomos de sus elementos. Fórmulas moleculares posibles son CH_2O, $C_2H_4O_2$, $C_3H_6O_3$, $C_4H_8O_4$, etc.

Cálculo de la fórmula molecular ¿Cómo se sabe cuál es la fórmula molecular correcta? Se puede elegir el verdadero múltiplo de la fórmula empírica cuando se conoce la masa molecular. Las masas moleculares de una sustancia se pueden determinar por métodos como el *descenso crioscópico* o el *aumento ebulloscópico* de un disolvente cuando contiene la sustancia desconocida a una concentración molal. Si el compuesto es volátil, se puede convertir en gas y utilizar su volumen para determinar el número de moles por la *ley de los gases ideales*. En la actualidad existen métodos entre los que se incluye la *espectrometría de masas*, que será tratada en el Capítulo 11.

Para el ejemplo anterior (fórmula empírica: CH_2O) supondremos que la masa molecular es aproximadamente 60. La masa de una unidad de CH_2O es 30, por lo que el compuesto contendrá el doble número de átomos. La fórmula molecular será $C_2H_4O_2$. Este compuesto podría ser el ácido acético.



ácido acético, $C_2H_4O_2$

En los Capítulos 12, 13 y 15 se usarán técnicas espectroscópicas para determinar la estructura completa de un compuesto una vez que se conozca su fórmula molecular.

PROBLEMA 1.12

Escriba la fórmula empírica y la fórmula molecular a partir de los análisis elementales siguientes. En cada caso, proponga al menos una estructura que corresponda a la fórmula molecular.

	C	*H*	*N*	*Cl*	*PM*(*)
(a)	40.0%	6.67%	0	0	90
(b)	32.0%	6.67%	18.7%	0	75
(c)	37.2%	7.75%	0	55.0%	64
(d)	38.4%	4.80%	0	56.8%	125

(*) Peso molecular.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

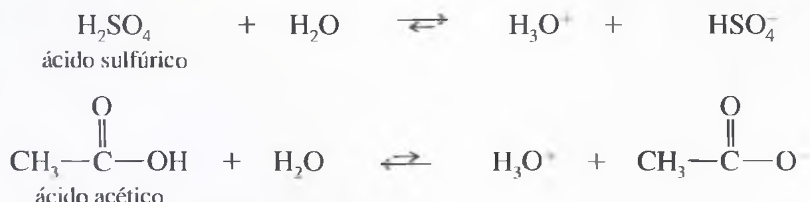
Si un análisis elemental no suma el 100%, el porcentaje que falta se supone que es de oxígeno.

1.12 Ácidos y bases de Arrhenius

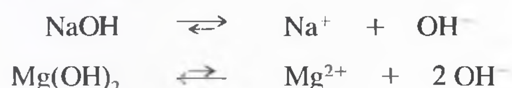
Las propiedades y la reactividad de los ácidos y de las bases son fundamentales para el estudio de la química orgánica. Hay que saber exactamente qué quieren decir los términos **ácido** y **base**. La mayoría de la gente estaría de acuerdo en que el H_2SO_4 es un ácido y el NaOH una base. ¿El BF_3 es un ácido o es una base? ¿El etileno ($H_2C{=}CH_2$) es un ácido o una base? Para responder a estas preguntas se necesitan entender las tres definiciones diferentes de los ácidos y de las bases: la definición de Arrhenius, la de Brönsted-Lowry y la de Lewis.

La primera clasificación de los compuestos ácidos se hizo basándose en su sabor agrio. Los términos latinos *acidus* (agrio) y *acetum* (vinagre) dieron lugar a los términos actuales de *ácido* y *ácido acético*. Los compuestos alcalinos (bases) eran sustancias que neutralizaban a los ácidos, tales como la caliza y las cenizas de las plantas (en árabe, *al kalai*).

La *teoría de Arrhenius* se desarrolló al final del siglo diecinueve y definía los ácidos como sustancias que se disocian en el agua para formar iones H_3O^+. Se asumió que los ácidos más fuertes, tales como el ácido sulfúrico (H_2SO_4), se disociaban mucho más que los ácidos débiles, tales como el ácido acético (CH_3COOH).



Según la definición de Arrhenius, las bases son sustancias que se disocian en solución acuosa para formar iones hidroxilo. Por otra parte se consideró que las bases fuertes, tales como el NaOH, se disociaban más que las débiles o que aquellas que se disuelven moderadamente, como el $Mg(OH)_2$.



La acidez o basicidad de una solución acuosa (agua) de una sustancia se mide por la concentración de H_3O^+ en dicha disolución. Este valor también permite conocer implícitamente la concentración de OH^-, ya que estas dos concentraciones están relacionadas entre sí por la constante de ionización del agua:

$$K_w = [H_3O^+][OH^-] = 1.00 \times 10^{-14} \quad \text{(a 24°C)}$$

En las soluciones neutras la concentración de $[H_3O^+]$ y de $[OH^-]$ son iguales.

$$[H_3O^+] = [OH^-] = 1.0 \times 10^{-7} M \quad \text{en una solución neutra}$$

Las soluciones ácidas y básicas poseen un exceso de $[H_3O^+]$ o de $[OH^-]$, respectivamente.

$$\text{ácidas:} \quad [H_3O^+] > 10^{-7} M \quad \text{y} \quad [OH^-] < 10^{-7} M$$
$$\text{básicas:} \quad [H_3O^+] < 10^{-7} M \quad \text{y} \quad [OH^-] > 10^{-7} M$$

Como estas concentraciones pueden abarcar un amplio rango de valores, la acidez o basicidad de una solución normalmente se mide en escala logarítmica. El **pH** se define como el logaritmo (en base 10), cambiado de signo, de la concentración de H_3O^+.

$$pH = -\log_{10}[H_3O^+]$$

Una solución neutra tiene un pH de 7, una solución ácida tiene un pH menor que 7 y una solución básica tiene un pH mayor que 7.

PROBLEMA 1.13

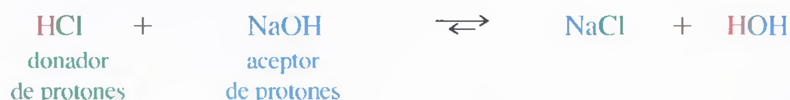
Calcule el pH de las siguientes soluciones:
(a) 5.00 g de HBr en 100 mL de solución acuosa.
(b) 1.50 g de NaOH en 50 mL de solución acuosa.

La definición de Arrhenius fue una contribución importante para poder entender muchos ácidos y muchas bases, pero no explica por qué un compuesto como el amoniaco (NH_3) neutraliza los ácidos, a pesar de no tener un ión hidróxido en su fórmula molecular. En la Sección 1.13 se explica una teoría más versátil de ácidos y bases que incluye al amoniaco y a una variedad más amplia de ácidos y bases orgánicos.

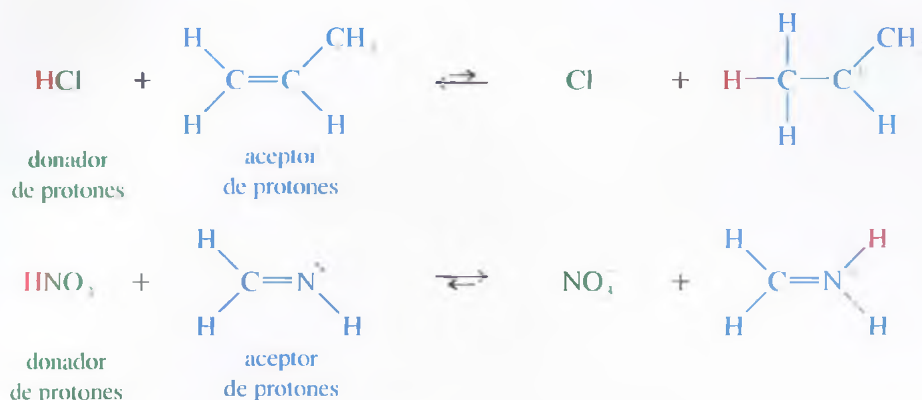
1.13 Ácidos y bases de Brönsted-Lowry

En 1923, Brönsted y Lowry definieron los ácidos y las bases teniendo en cuenta su capacidad de liberar o captar protones, respectivamente. Un **ácido de Brönsted-Lowry** es *cualquier especie que puede donar un protón*, y **una base de Brönsted-Lowry** es *cualquier especie que puede aceptar un protón*. Estas definiciones también incluyen todos los ácidos y bases de Arrhenius, ya que los compuestos que se disocian para dar H_3O^+ son donadores de protones y los compuestos que se disocian para dar OH^- son aceptores de protones (el ión hidróxido acepta un protón para formar H_2O).

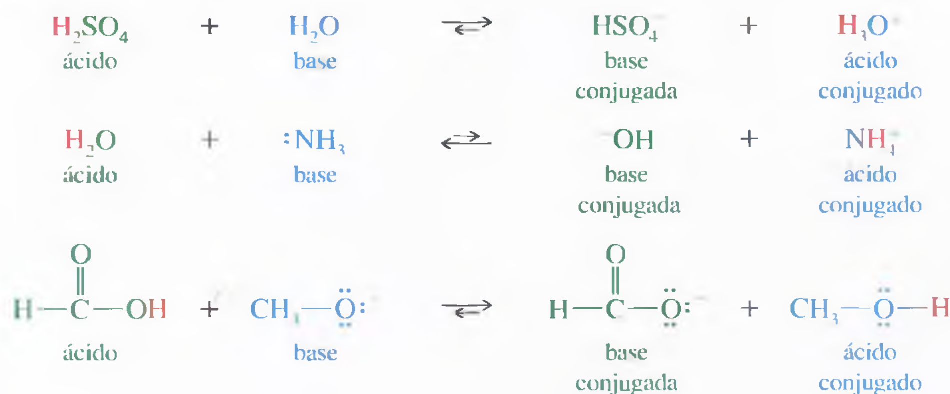
Además de los ácidos y bases de Arrhenius, la definición de Brönsted-Lowry incluye también las bases que no tienen iones hidróxido, y que pueden aceptar protones. Observa los ejemplos siguientes de ácidos capaces de ceder protones a las bases. El NaOH es una base tanto si se considera la definición de Arrhenius o la de Brönsted-Lowry. Los tres ejemplos siguientes son bases de Brönsted-Lowry pero no bases de Arrhenius, ya que no tienen iones hidróxido.





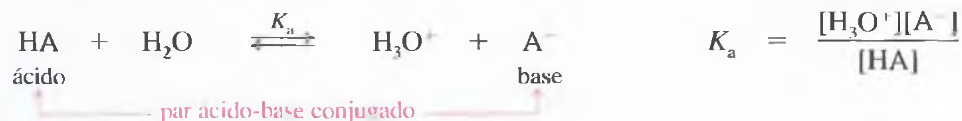


Cuando una base acepta un protón, se convierte en un ácido capaz de devolver ese protón. Cuando un ácido cede un protón, se convierte en una base capaz de aceptar de nuevo ese protón. Uno de los principios más importantes de la definición de Brönsted-Lowry es el concepto de **ácidos y bases conjugados**. Por ejemplo, el NH_3 y el NH_4^+ forman un par de ácido y base conjugados; el NH_3 es la base, cuando acepta un protón, se transforma en el ácido conjugado, NH_4^+. Muchos compuestos (por ejemplo, el agua) pueden reaccionar como un ácido o como una base. A continuación se dan algunos ejemplos de pares ácido-base conjugados:



1.13A Fuerza de los ácidos

La fuerza de un ácido de Brönsted-Lowry se expresa de forma similar a la definición de Arrhenius, teniendo en cuenta su grado de ionización en agua. La reacción general de un ácido (HA) con agua es la siguiente:



$$HA + H_2O \overset{K_a}{\rightleftharpoons} H_3O^+ + A^- \qquad K_a = \frac{[H_3O^+][A^-]}{[HA]}$$

A la K_a se la conoce con el nombre de *constante de disociación del ácido* y su valor indica la fuerza relativa del ácido. Cuanto más fuerte es el ácido, más se disocia, dando un valor de K_a mayor. Las constantes de disociación de un ácido varían en un intervalo amplio. Los ácidos fuertes se ionizan casi completamente en agua y sus constantes de disociación son superiores a 1. La mayoría de los ácidos orgánicos son ácidos débiles, con valores de K_a menores que 10^{-4}. Muchos compuestos orgánicos son ácidos extremadamente débiles; por ejemplo, el metano y el etano tienen un carácter ácido muy débil, su K_a es inferior a 10^{-40}.

Debido a este amplio margen de valores, las constantes de disociación ácida frecuentemente se expresan en escala logarítmica. El pK_a de un ácido se define de forma parecida al pH: logaritmo (en base 10), con signo negativo, de la K_a.

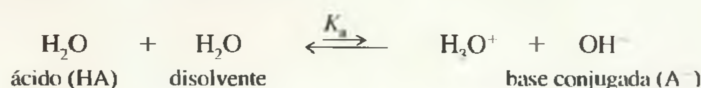
$$pK_a = -\log_{10} K_a$$

PROBLEMA RESUELTO 1.3

Calcule la K_a y el pK_a del agua.

SOLUCIÓN

El equilibrio que define la K_a del agua es:



El agua se comporta en esta disolución como ácido y como disolvente. La expresión del equilibrio es:

$$K_a = \frac{[H_3O^+][A^-]}{[HA]} = \frac{[H_3O^+][OH^-]}{[H_2O]}$$

Donde $[H_3O^+]$ [OH] = 1.00×10^{-14}, constante del producto de ionización del agua.

La concentración de moléculas de H_2O en el agua simplemente es el número de moles de agua en 1 L (aproximadamente 1 kg).

$$\frac{1000\ g/L}{18\ g/mol} = 55.6\ mol/L$$

Haciendo la sustitución:

$$K_a = \frac{[H_3O^+][OH^-]}{[H_2O]} = \frac{1.00 \times 10^{-14}}{55.6} = 1.8 \times 10^{-16}\ M$$

El logaritmo de 1.8×10^{-16} es -15.7, por lo que el pK_a del agua es 15.7.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

En la mayor parte de los casos, el pK_a de un ácido coincide con el valor del pH de un ácido disociado en un 50%. A un pH menor (más ácido), el ácido estará menos disociado; a un pH mayor (más básico), el ácido estará más disociado.

Los ácidos fuertes generalmente tienen valores de pK_a próximos a 0 y los ácidos débiles, como la mayoría de los ácidos orgánicos, tienen valores superiores a 4. *Los ácidos más débiles tienen valores de pK_a más elevados*. La Tabla 1.5 recoge los valores de K_a y pK_a de algunos de los compuestos inorgánicos y orgánicos más habituales. Observa que los valores de pK_a aumentan cuando los valores de K_a disminuyen.

PROBLEMA 1.14

El amoniaco se encuentra en la Tabla 1.5 de dos formas, la forma básica y su ácido conjugado.

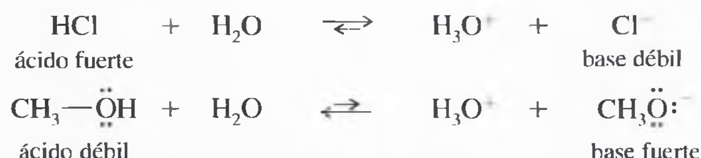
(a) Explique cómo el amoniaco puede actuar como base y como ácido. ¿Cuál de estas dos formas es más habitual en las soluciones acuosas?

(b) Explique por qué el agua puede actuar como ácido y como base.

(c) Explique por qué el metanol (CH_3OH) puede comportarse como ácido y como base. Escriba una ecuación para la reacción del metanol con el ácido sulfúrico.

1.13B Fuerza de las bases

La fuerza de un ácido es inversa a la fuerza de su base conjugada. Si un ácido (HA) es fuerte, su base conjugada (A^-) será débil, al ser estable en su forma aniónica; de lo contrario, el ácido HA no perdería fácilmente sus protones. Por lo tanto, la base conjugada de un ácido fuerte será una base débil. Por otra parte, si un ácido es débil, su conjugado es una base fuerte.

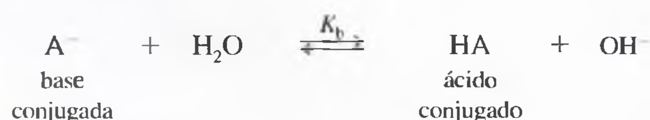


En la reacción de un ácido con una base, el equilibrio generalmente está desplazado hacia la formación de los ácidos y bases *débiles*. Por ejemplo, en las reacciones anteriores, el H_3O^+ es un ácido más débil que el HCl, pero un ácido más fuerte que el CH_3OH; esto conlleva que el H_2O sea una base más fuerte que el Cl^-, pero más débil que el CH_3O^-.

TABLA 1.5 Fuerza relativa de algunos ácidos inorgánicos y orgánicos frecuentes, y sus bases conjugadas

	Ácido		Base conjugada		K_a	pK_a
más fuerte; ácidos fuertes	HCl ácido clorhídrico	$+\ H_2O \rightleftharpoons H_3O^+\ +$	Cl^- ion cloruro	bases más débiles	1.6×10^2	-2.2
	HF ácido fluorhídrico	$+\ H_2O \rightleftharpoons H_3O^+\ +$	F^- ion fluoruro		6.8×10^{-4}	3.17
	$H-C(=O)-OH$ ácido fórmico	$+\ H_2O \rightleftharpoons H_3O^+\ +$	$H-C(=O)-O^-$ ion formiato		1.7×10^{-4}	3.76
	$CH_3-C(=O)-OH$ ácido acético	$+\ H_2O \rightleftharpoons H_3O^+\ +$	$CH_3-C(=O)-O^-$ acetano ion		1.8×10^{-5}	4.74
ácidos débiles	$H-C\equiv N:$ ácido cianhídrico	$+\ H_2O \rightleftharpoons H_3O^+\ +$	$^-:C\equiv N:$ ion cianuro		6.0×10^{-10}	9.22
	$^+NH_4$ ion amonio	$+\ H_2O \rightleftharpoons H_3O^+\ +$	$:NH_3$ amoniaco		5.8×10^{-10}	9.24
	CH_3-OH alcohol metílico	$+\ H_2O \rightleftharpoons H_3O^+\ +$	CH_3O^- metóxido ion		3.2×10^{-16}	15.5
	H_2O agua	$+\ H_2O \rightleftharpoons H_3O^+\ +$	HO^- ion hidróxido		1.8×10^{-16}	15.7
muy débil	NH_3 amoniaco	$+\ H_2O \rightleftharpoons H_3O^+\ +$	$^-:\ddot{N}H_2$ ion amiduro		10^{-33}	33
no ácido; más débil	CH_4 metano	$+\ H_2O \rightleftharpoons H_3O^+\ +$	$^-:CH_3$ anión metilo	bases más fuertes	$<10^{-40}$	>40

La fuerza de una base se mide de forma similar a la de los ácidos, usando la constante de equilibrio de la reacción de hidrólisis:



La constante de equilibrio (K_b) para esta reacción se conoce con el nombre de *constante de disociación de la base* para la base A^-. Debido a que esta constante tiene un amplio rango de valores, frecuentemente se expresa en forma logarítmica. El pK_b se define como el logaritmo (en base 10), cambiado de signo, de la K_b.

$$K_b = \frac{[HA][OH^-]}{[A^-]} \qquad pK_b = -\log_{10} K_b$$

Cuando se multiplica K_a por K_b, se puede apreciar cómo la acidez de un ácido está relacionada con la basicidad de su base conjugada:

Las propiedades ácido-base de muchos productos naturales son importantes de cara a su aislamiento, a su distribución en el cuerpo y a justificar sus efectos terapéuticos. Por ejemplo, la morfina (p. 2), que se aísla de las adormideras (opio), llega al cerebro como base libre, en la que el nitrógeno no está cargado. Sin embargo, son sus especies cargadas las que actúan como analgésicas.

$$(K_a)(K_b) = \frac{[H_3O^+][A^-]}{[HA]}\frac{[HA][OH^-]}{[A^-]} = [H_3O^+][OH^-] = 1.0 \times 10^{-14}$$

constante del producto de ionización del agua

$$(K_a)(K_b) = 10^{-14}$$

Aplicando logaritmos:

$$pK_a + pK_b = -\log 10^{-14} = 14$$

El producto de K_a por K_b siempre es igual a la constante del producto iónico del agua, 10^{-14}. Si el valor de K_a es grande, el valor de K_b será pequeño; es decir, cuanto más fuerte es un ácido, más débil es su base conjugada. De forma similar, un valor pequeño de K_a (ácido débil) implica un valor grande de K_b (base fuerte).

Cuanto más fuerte es un ácido, más débil es su base conjugada.

Cuanto más débil es un ácido, más fuerte es su base conjugada.

Las reacciones ácido-base favorecen la formación de ácidos más débiles y/o bases más débiles.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Un ácido donará un protón a la base conjugada de cualquier ácido que sea más débil (menor K_a o mayor pK_a).

PROBLEMA 1.15 (parcialmente resuelto)

Escriba las ecuaciones para las siguientes reacciones ácido-base. Utilice la información de la Tabla 1.5 para predecir si el equilibrio favorecerá a los reactivos o a los productos.

(a) $HCOOH + {}^-CN$ (b) $CH_3COO^- + CH_3OH$
(c) $CH_3OH + NaNH_2$ (d) $NaOCH_3 + HCN$
(e) $HCl + H_2O$ (f) $H_3O^+ + CH_3O^-$

Solución para (a): el ión cianuro es la base conjugada del HCN; puede aceptar un protón del ácido fórmico:



Observando la Tabla 1.5, se aprecia que el ácido fórmico (pK_a = 3.76) es un ácido más fuerte que el HCN (pK_a = 9.22) y que el cianuro es una base más fuerte que el formiato. Resultan favorecidos, pues, los productos ácido y base más débiles.

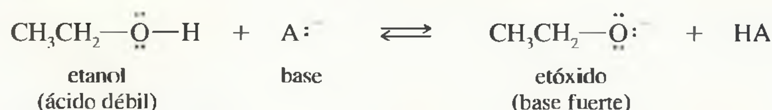
PROBLEMA RESUELTO 1.4

Cada uno de los compuestos siguientes puede actuar como un ácido. Escriba la reacción de cada compuesto con una base general (A^-) y la estructura de Lewis de la base conjugada que se obtiene.

(a) CH_3CH_2OH (b) CH_3NH_2 (c) CH_3COOH

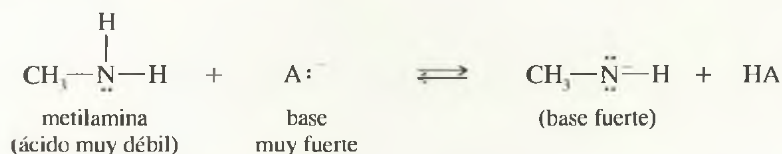
SOLUCIÓN

(a) El etanol (CH_3CH_2OH) puede perder el protón del grupo O—H para formar una base conjugada que es un ión orgánico análogo al ión hidroxilo.

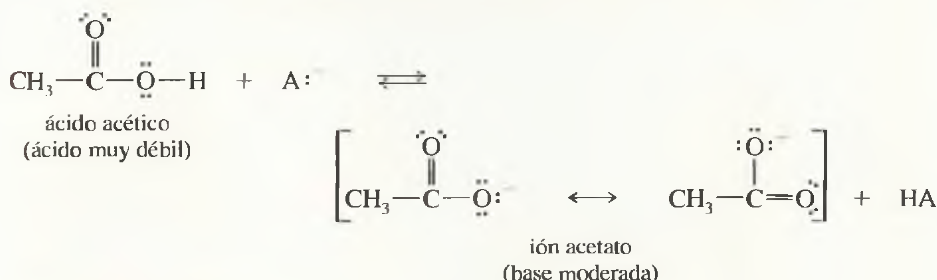


(Los protones del grupo C—H son mucho menos ácidos que los protones del grupo O—H, porque el carbono es menos electronegativo que el oxígeno y, por lo tanto, la carga negativa es menos estable en el carbono.)

(b) La metilamina (CH_3NH_2) es un ácido muy débil. Una base muy fuerte le puede sustraer un protón y dar lugar a una base conjugada fuerte.



(c) El ácido acético (CH_3COOH) es un ácido moderadamente fuerte. Su base conjugada es el ión acetato que está estabilizado por resonancia.

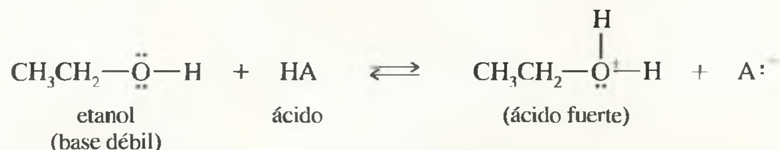


PROBLEMA RESUELTO 1.5

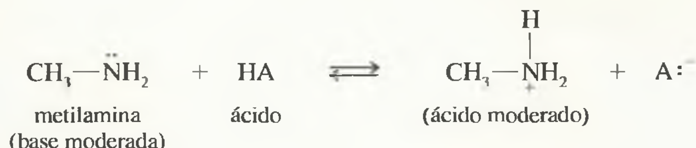
Cada uno de los compuestos del Problema resuelto 1.4 también pueden reaccionar como una base. Escriba la reacción de cada compuesto con un ácido general (HA) y las estructuras de Lewis del ácido conjugado que se obtiene.

SOLUCIÓN

(a) El etanol puede protonarse en su átomo de oxígeno. Observe que uno de los pares solitarios del oxígeno forma el nuevo enlace O—H.



(b) El átomo de nitrógeno de la metilamina tiene un par de electrones que pueden enlazarse con un protón.



(c) El ácido acético tiene electrones no enlazantes en los dos átomos de oxígeno. Cada uno de estos átomos de oxígeno podría protonarse, pero la protonación de oxígeno que forma parte del doble enlace está favorecida porque la protonación de este oxígeno da lugar a un ácido conjugado simétrico y estabilizado por resonancia.



PROBLEMA 1.16

El Problema resuelto 1.5(c) muestra la protonación del oxígeno con doble enlace del ácido acético. Escriba el producto obtenido de la protonación en el otro oxígeno (—OH). Explique por qué la protonación del oxígeno con doble enlace está favorecida.

PROBLEMA 1.17

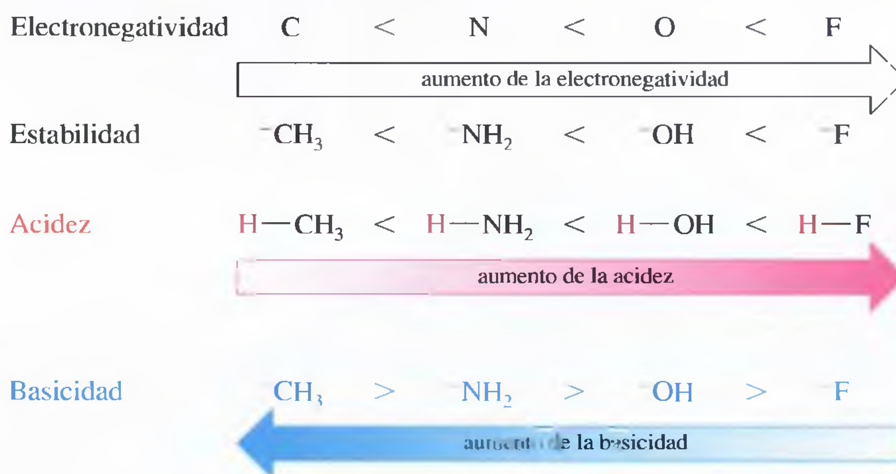
(a) Ordene por orden decreciente de acidez el etanol, la metilamina y el ácido acético.
(b) Ordene por orden decreciente de basicidad el etanol, la metilamina ($pK_b = 3.36$) y el ión etóxido ($CH_3CH_2O^-$). En cada caso, explique las razones de este orden.

1.13C Efectos estructurales en la acidez

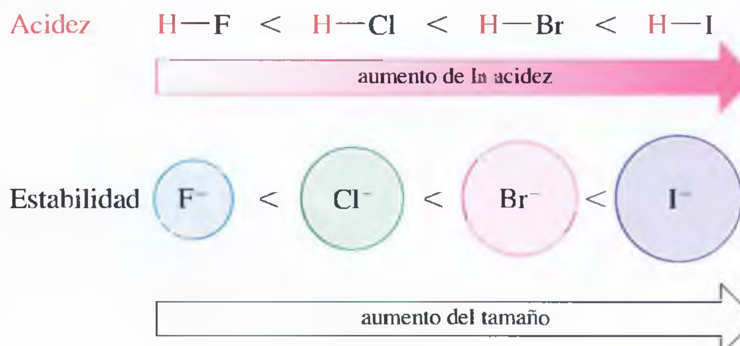
Cuando se observa una estructura, ¿cómo se puede predecir si el compuesto será un ácido fuerte o débil, o bien si no tendrá nada de carácter ácido? Según la teoría de Brönsted-Lowry, un ácido (HA) es un compuesto que ha de contener un átomo de hidrógeno que puede ser cedido como un protón. Un ácido fuerte debe formar una base conjugada estable ($A:^-$) después de perder el protón.

La estabilidad de la base conjugada es una buena guía para conocer la fuerza del ácido. Los aniones más estables tienden a ser bases más débiles y sus ácidos conjugados tienden a ser ácidos más fuertes. Algunos de los factores que afectan a la estabilidad de las bases conjugadas son la electronegatividad, el tamaño y la resonancia.

Electronegatividad Cuanto más electronegativo sea un elemento, será capaz de adquirir una carga negativa con más facilidad, lo que dará lugar a una base conjugada más estable y a un ácido fuerte. La electronegatividad aumenta de izquierda a derecha en la tabla periódica.



Tamaño La carga negativa de un anión es más estable cuando se distribuye sobre una región del espacio más amplia. Si se considera una columna de la tabla periódica, la acidez aumenta hacia abajo, a medida que el tamaño de los elementos aumenta.



Estabilización por resonancia La carga negativa de una base conjugada puede estar deslocalizada entre dos o más átomos, y estabilizada por resonancia. Dependiendo de la electronegatividad que tengan esos átomos y de cómo se comparta esa carga, la deslocalización por resonancia con frecuencia es el efecto dominante que ayuda a la estabilización del anión. Observe las bases conjugadas siguientes:

Base conjugada	Ácido	pK_a
$CH_3CH_2-\ddot{O}:^-$ ión etóxido	CH_3CH_2-OH etanol	15.9 (ácido débil)
$\left[CH_3-C(=O)-\ddot{O}:^- \longleftrightarrow CH_3-C(-\ddot{O}:^-)=O\right]$ ión acetato	$CH_3-C(=O)-OH$ ácido acético	4.74 (ácido moderado)
$\left[CH_3-S(=O)_2-\ddot{O}:^- \longleftrightarrow CH_3-S(=O)(-\ddot{O}:^-)=O \longleftrightarrow CH_3-S(=O)(=O)-\ddot{O}:^-\right]$ ión metanosulfonato	$CH_3-S(=O)_2-OH$ ácido metanosulfónico	−1.2 (ácido fuerte)

El ión etóxido es el más fuerte de las tres bases anteriores. El etóxido tiene una carga negativa localizada en un átomo de oxígeno; el ión acetato tiene una carga negativa compartida por dos átomos de oxígeno y el ión metanosulfonato tiene una carga negativa extendida sobre tres átomos de oxígeno. Los valores de los pK_a de los ácidos conjugados de esos aniones muestran que los ácidos son más fuertes si su desprotonación da lugar a bases conjugadas estabilizadas por resonancia.

PROBLEMA 1.18

Escriba las ecuaciones correspondientes a las reacciones ácido-base siguientes. Señale los ácidos y bases conjugados y justifique, si es el caso, su estabilización por resonancia escribiendo las posibles formas resonantes. Prediga si el equilibrio está desplazado hacia los reactivos o hacia los productos.

(a) $CH_3CH_2OH + CH_3NH^-$
(b) $CH_3CH_2COOH + CH_3NHCH_3$
(c) $CH_3OH + H_2SO_4$
(d) $NaOH + H_2S$
(e) $CH_3NH_3^+ + CH_3O^-$
(f) $CH_3O^- + CH_3COOH$
(g) $CH_3SO_3^- + CH_3COOH$

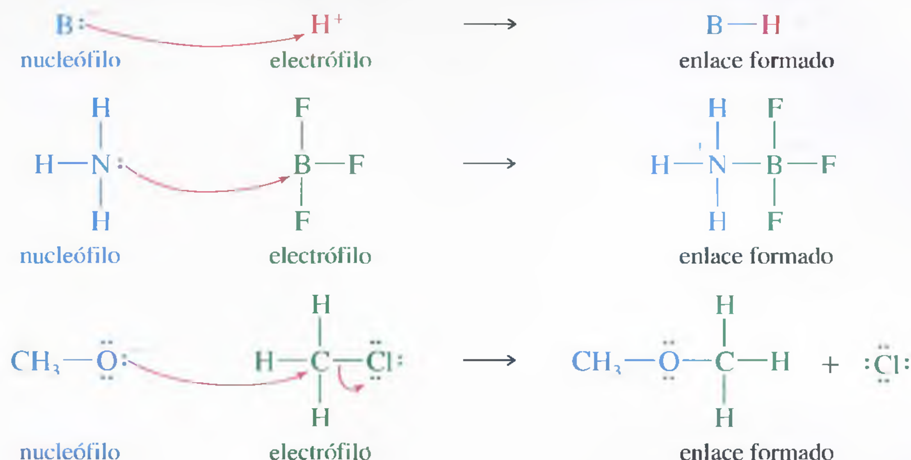
1.14 Ácidos y bases de Lewis

La definición de Brønsted-Lowry de ácidos y bases depende de la transferencia de un protón del ácido a la base. La base utiliza un par de electrones no enlazantes para formar un enlace con el protón. G. N. Lewis pensó que esta clase de reacciones no necesitaba obligatoriamente un protón para tener lugar. Una base podría usar su par solitario de electrones para enlazarse a algún otro átomo deficiente en electrones. En efecto, puede haber reacciones ácido-base desde el punto de vista de los *enlaces* que se forman y rompen, sin necesidad de que se transfiera un protón. La siguiente reacción muestra la transferencia del protón haciendo hincapié en los enlaces que se forman y que se rompen. Los químicos orgánicos utilizan de forma rutinaria flechas curvadas para mostrar el movimiento de los electrones que participan,



Las **bases de Lewis** son especies con electrones no enlazantes que pueden ser cedidos para formar nuevos enlaces. Los **ácidos de Lewis** son especies que pueden aceptar esos pares de electrones para formar nuevos enlaces. Debido a que un ácido de Lewis *acepta* un par de electrones, se le conoce como **electrófilo**, palabra derivada del griego, que significa «amante de electrones». A la base de Lewis se le llama **nucleófilo**, o «amante de los núcleos», ya que cede electrones a un núcleo que tenga un orbital vacío (o prácticamente vacío). En este libro, a veces se usan caracteres coloreados para enfatizar: azul para los nucleófilos, verde para los electrófilos y ocasionalmente rojo para los protones ácidos.

Las definiciones ácido-base de Lewis incluyen reacciones que no tienen ninguna relación con los protones. A continuación se muestran algunos ejemplos de reacciones ácido-base de Lewis. Observe que los ácidos y las bases de Brönsted-Lowry también están incluidos dentro de la definición de Lewis, siendo el protón un electrófilo. Las flechas curvadas (rojas) se usan para mostrar el movimiento de los electrones, generalmente desde el nucleófilo al electrófilo.

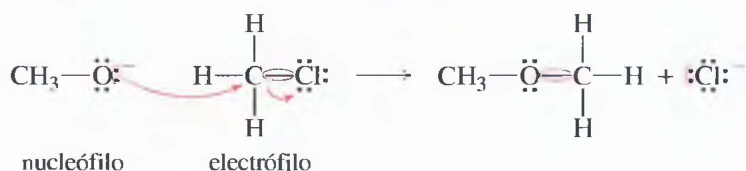


Algunos de los términos asociados con los ácidos y bases poseen significados específicos en química orgánica. Cuando un químico orgánico utiliza el término *base*, normalmente quiere decir «aceptor de protones» (una base de Brönsted-Lowry). De manera similar, el término *ácido* normalmente implica a un protón ácido (un ácido de Brönsted-Lowry). Cuando una reacción ácido-base implica la formación de un enlace con otro elemento (especialmente carbono), un químico orgánico denomina al donador de electrones *nucleófilo* (base de Lewis) y al aceptor de electrones, *electrófilo* (ácido de Lewis).

Las **flechas curvadas** se utilizan para mostrar el movimiento de un par de electrones *desde el donador de electrones al aceptor de electrones*. El movimiento de cada par de electrones implicado en formar o romper enlaces se indica por sus propias flechas separadas, como se muestra en las reacciones anteriores. En este libro, estas flechas curvadas se dibujan siempre en rojo. En la reacción anterior del CH_3O^- con CH_3Cl, una flecha curvada muestra el par solitario del oxígeno formando un enlace con el carbono: otra flecha curvada muestra que el par enlazante del C—Cl se separa del átomo de carbono y se transforma en un par solitario formando el ión Cl^-.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Utilice una flecha curvada para cada par de electrones que participen en la reacción.



La flecha curvada se usa universalmente para seguir el camino del movimiento de los electrones en las reacciones; en este libro también se ha utilizado (en la Sección 1.9, por ejemplo) para seguir el movimiento de los electrones en las estructuras de resonancia, con objeto de representar el supuesto «flujo electrónico» cuando se pasaba de una estructura de resonancia a otra. Recuerde que los electrones no «fluyen» en las estructuras de resonancia, simplemente están deslocalizados. Este formalismo de las flechas nos ayuda, sin embargo, a comprender la interconversión entre las formas resonantes. Estas flechas curvadas se usan constantemente para seguir el camino de los electrones, tanto en el cambio de reactivos a productos como cuando imaginamos nuevas estructuras resonantes adicionales de un híbrido de resonancia.

PROBLEMA 1.19 (parcialmente resuelto)

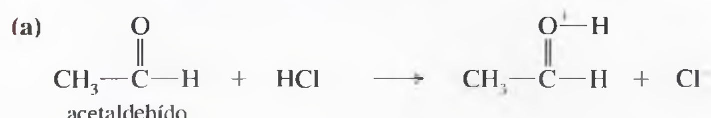
En las siguientes reacciones ácido-base:

(1) Determine qué especies actúan como ácidos y cuáles como bases.

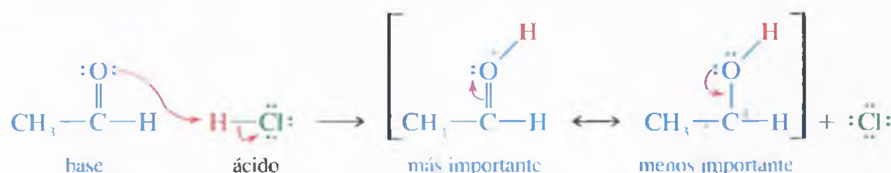
(2) Utilice las flechas curvadas para mostrar el movimiento de los pares de electrones de las reacciones, así como el movimiento imaginario de electrones en los híbridos de resonancia de los productos.

(3) Indique qué reacciones son las más apropiadas para poderlas incluir dentro de las reacciones ácido-base de Brönsted-Lowry.

(a)

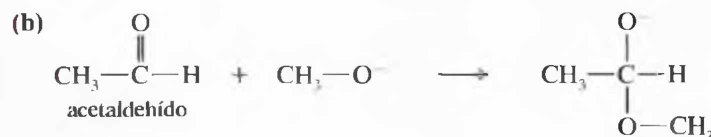


En esta reacción hay transferencia del protón del HCl al grupo C═O del acetaldehído, por tanto, es una reacción ácido-base de Brönsted-Lowry, donde el HCl actúa como ácido (donador de protones) y el acetaldehído actúa como base (aceptor de protones). Antes de dibujar una flecha curvada, recuerde que las flechas deben mostrar el movimiento de los electrones *desde* el donador del par de electrones (la base) *hasta* el aceptor del par de electrones (el ácido). Una flecha debe ir *desde* los electrones no enlazantes del acetaldehído *hasta* el átomo de hidrógeno del HCl y el enlace del ácido clorhídrico se ha de romper, con la formación del ión cloruro que ha captado los electrones del enlace H—Cl. Dibujar las flechas es fácil después de haber representado correctamente estructuras de Lewis de todos los reactivos y productos.

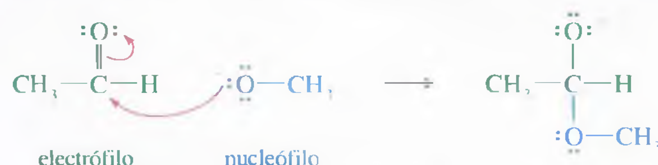


Las formas de resonancia del producto muestran que un par de electrones puede moverse entre el átomo de oxígeno y el enlace pi del C═O. La carga positiva está deslocalizada sobre los átomos de carbono y de oxígeno, con la mayor parte de la carga positiva sobre el oxígeno, ya que todos los octetos están completos en esa estructura de resonancia.

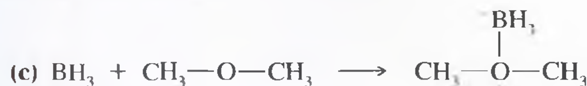
(b)

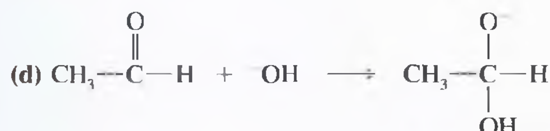


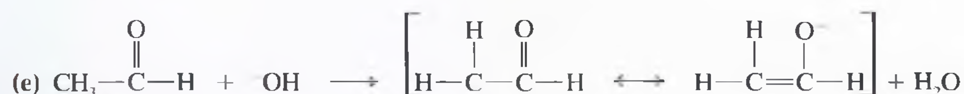
En este caso, ningún protón se ha transferido, por lo que no es una reacción ácido-base de Brönsted-Lowry. En su lugar, se ha formado un enlace entre el átomo de carbono del grupo C═O y el átomo de oxígeno del grupo CH_3—O^-. Dibujar las estructuras de Lewis ayuda a ver que el grupo CH_3—O^- (el nucleófilo en esta reacción) cede los electrones para formar el nuevo enlace con el acetaldehído (el electrófilo). Este resultado concuerda con la intuición de que un ión cargado negativamente es probablemente rico en electrones y por tanto un donador de electrones.

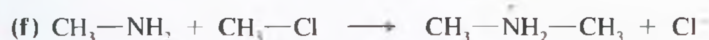


Observe que el acetaldehído actúa como nucleófilo (base) en (a) y como electrófilo en (b). Como la mayoría de los compuestos orgánicos, el acetaldehído puede ser tanto un ácido como una base. Actúa como una base si se le añade un ácido lo suficientemente fuerte para que ceda un par electrones o capte un protón.









SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Las flechas curvadas se utilizan en los mecanismos para mostrar el *flujo de electrones* y no el movimiento de los átomos. Estas flechas curvadas se usarán constantemente a lo largo de este curso.

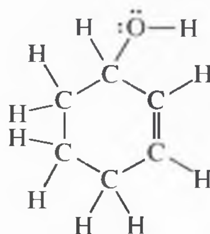
Glosario del Capítulo 1

Cada capítulo finaliza con un glosario que recoge los términos nuevos más importantes del capítulo. Estos glosarios son más que un diccionario en el que se buscan términos desconocidos conforme se los vaya encontrando (el índice sirve para este propósito). El glosario es una de las herramientas para revisar el capítulo, se puede leer cuidadosamente para saber si se entienden y se recuerdan todos los términos químicos mencionados. Cualquier concepto que no resulte familiar debería ser revisado volviendo a la página que aparece numerada en el mismo.

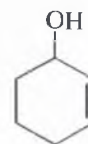
Ácido conjugado El ácido que resulta de la protonación de una base. (p. 23)
Ácido de Lewis, base de Lewis. *Véase* **ácidos y bases.**
Ácidos y bases (pp. 21-31)

(definiciones de **Arrhenius**)	**Ácido:** se disocia en agua par dar H_3O^+.
	Base: se disocia en agua para dar OH^-.
(definiciones de **Brönsted-Lowry**)	**Ácido:** donador de protones.
	Base: aceptor de protones.
(definiciones de **Lewis**)	**Ácido:** aceptor de un par de electrones (electrófilo).
	Base: donador de un par de electrones (nucleófilo).

Base conjugada La base que resulta de la pérdida de un protón de un ácido. (p. 23)
Cargas formales Método para hacer un seguimiento de las cargas, el cual permite mostrar qué carga habría en una determinada estructura de Lewis. (p. 11)
Densidad electrónica Probabilidad relativa de encontrar un electrón en una cierta región del espacio. (p. 3)
Electrófilo Aceptor de un par de electrones. (p. 29)
Electronegatividad Medida de la capacidad de un elemento para atraer electrones. Los elementos con electronegatividades más altas atraen a los electrones con más fuerza. (p. 10)
Electrones de valencia Electrones que se encuentran en la capa externa más alejada del núcleo. (p. 6)
Electrones no enlazantes Electrones de valencia que no se utilizan en el enlace. A un par de electrones no enlazantes con frecuencia se le denomina **par solitario.** (p. 7)
Enlace covalente Enlace que se forma por la compartición de electrones en la región que hay entre dos núcleos. (p. 7)
  Enlace sencillo: enlace covalente en el que se comparte un par de electrones. (p. 8)
  Enlace doble: enlace covalente en el que se comparte dos pares de electrones. (p. 8)
  Enlace triple: enlace covalente en el que se comparte tres pares de electrones. (p. 8)
Enlace covalente polar Enlace covalente en el que los electrones se comparten de forma desigual. Cuando los electrones están igualmente compartidos se llama **enlace covalente no polar**. (p. 9)
Enlace iónico Enlace que se produce por la atracción de iones que tienen carga opuesta. El enlace iónico normalmente da lugar a la formación de una gran estructura cristalina en tres dimensiones. (p. 7)
Estructura de Lewis Fórmula estructural que muestra todos los electrones de valencia, con los enlaces simbolizados por líneas (—) o por pares de puntos, y los electrones no enlazantes simbolizados por puntos. (p. 7)



estructura de Lewis del 2-ciclohexenol



2-ciclohexenol
fórmula lineoangular equivalente

Flechas curvadas El dibujar flechas curvadas es un método que se utiliza para seguir el camino de los electrones cuando se mueven desde el nucleófilo al electrófilo (o dentro de una molécula) durante el transcurso de una reacción. (p. 30)
Fórmula empírica Relación numérica de los átomos en un compuesto. (p. 20). *Véase* también **fórmula molecular.**
Fórmula lineoangular (estructura esquelética o de barras) Fórmula estructural con enlaces representados por líneas; los átomos de carbono son los puntos de encuentro entre dos líneas o el final de la línea cuando está en el extremo de la cadena. Los átomos de nitrógeno, de oxígeno y los halógenos se representan, pero los átomos de hidrógeno no. Se supone que cada átomo de carbono tiene los hidrógenos suficientes para que en total tenga cuatro enlaces. (p. 19)

Fórmula molecular Número de átomos de cada elemento que forman parte de una molécula de un compuesto. La **fórmula empírica** simplemente da la relación de los átomos de los diferentes elementos. Por ejemplo, la fórmula molecular de la glucosa es $C_6H_{12}O_6$; su fórmula empírica es CH_2O. Ni la fórmula empírica ni la fórmula molecular dan información estructural. (p. 4)
Fórmulas estructurales Una **fórmula estructural completa** (tal como una estructura de Lewis) muestra todos los átomos y enlaces en la molécula. Una **fórmula estructural condensada** muestra cada átomo central y los átomos con los que está enlazado. Una **fórmula lineoangular** supone que hay un átomo de carbono donde dos líneas se encuentren, o donde la línea comience o termine. Véanse los ejemplos de la Sección 1.10. (p. 17)
Híbrido de resonancia Molécula o ión para el cual se pueden representar dos o más estructuras de Lewis válidas, diferenciándose solamente en la posición de los electrones de valencia. Estas estructuras de Lewis se conocen como **formas de resonancia** o **estructuras de resonancia**. Las formas de resonancia individuales no existen, pero se puede estimar sus energías relativas. A las estructuras más importantes (de energía más baja) se las conoce como **contribuyentes mayores**, y a las estructuras menos importantes (energía más alta), como **contribuyentes menores**. Cuando una carga se reparte entre dos o más átomos por resonancia, se dice que está **deslocalizada** y que la molécula está **estabilizada por resonancia**. (pp. 13-16)
Isótopos Átomos con el mismo número de protones pero diferente número de neutrones. Átomos del mismo elemento pero con diferentes masas atómicas. (p. 3)
Mapa de potencial electrostático (MPE) Representación molecular calculada por computador que utiliza colores para mostrar la distribución de carga en una molécula. En la mayoría de los casos, el MPE utiliza el color rojo para indicar las regiones ricas en electrones (potencial electrostático más negativo) y azul para indicar las regiones pobres en electrones (potencial electrostático más positivo). Los colores intermedios naranja, amarillo y verde indican regiones con potenciales electrostáticos intermedios. (p. 10)
Momento dipolar (μ) Medida de la polaridad de un enlace (o una molécula). proporcional al producto de la separación de cargas por la longitud de enlace. (p. 10)
Nodo Región de un orbital con densidad electrónica cero. (p. 4)
Nucleófilo Donador de par de electrones (base de Lewis). (p. 29)
Orbital Estado de energía permitida para un electrón que rodea a un núcleo; función de probabilidad que define la distribución de la densidad electrónica en el espacio. El *principio de exclusión de Pauli* afirma que un orbital sólo puede ser ocupado por dos electrones, como máximo. si los espines de éstos están apareados. (p. 3)
Orbitales degenerados Orbitales con energías idénticas. (p. 4)
Par solitario Par de electrones no enlazantes. (p. 7)
pH Medida de la acidez de una solución, definido como el logaritmo (en base 10), cambiado de signo, de la concentración de H_3O^+. $pH = -\log_{10}[H_3O^+]$. (p. 22)
Plano nodal Región plana (plano) del espacio con densidad electrónica cero. (p. 4)
Química orgánica Definición nueva: química de los compuestos de carbono. Definición antigua: estudio de los compuestos derivados de los organismos vivos y sus productos naturales. (p. 1)
Regla de Hund Cuando hay dos orbitales o más con la misma energía (orbitales degenerados) vacíos, la configuración de energía más baja se consigue colocando los electrones en orbitales diferentes (con espines paralelos), mejor que colocándolos apareados en el mismo orbital. (p. 6)
Regla del octeto Los átomos generalmente se enlazan para que sus capas de valencia se completen con electrones (configuración de gas noble). Para los elementos de la segunda fila de la tabla periódica, esta configuración tiene ocho electrones de valencia. (p. 6)
Valencia Número de enlaces que normalmente forma un átomo. (p. 9)
Vitalismo Creencia en que la síntesis de compuestos orgánicos requiere la presencia de una «fuerza vital». (p. 1)

Pautas esenciales para resolver los problemas del Capítulo 1

1. Escribir e interpretar las fórmulas estructurales de Lewis, condensadas y lineoangulares. Indicar qué átomos tienen cargas formales.
2. Escribir formas de resonancia y usarlas para predecir la estabilidad.
3. Calcular fórmulas empíricas y moleculares de composiciones elementales.
4. Predecir la acidez y la basicidad relativa basada en la estructura, en el enlace y en la resonancia de los pares ácido-base conjugados.
5. Calcular, usar e interpretar los valores de K_a y pK_a.
6. Identificar nucleófilos (bases de Lewis) y electrófilos (ácidos de Lewis) y escribir ecuaciones de reacciones ácido-base de Lewis utilizando flechas curvadas para mostrar el flujo de los electrones.

Problemas

Es fácil engañarse a uno mismo pensando que se entiende la química orgánica cuando realmente no se entiende. Según se van leyendo a lo largo de este libro, todos los conceptos y las ideas pueden tener sentido, pero todavía no se ha aprendido a combinar y a usar esos conceptos e ideas. Un examen es un trance duro para darse cuenta de que realmente no se han entendido los contenidos.

La mejor forma de aprender química orgánica es aplicarla. Por supuesto se necesita leer y releer todo el material del capítulo, pero este nivel de entendimiento es justamente el comienzo. Se proponen problemas para poder trabajar con las ideas, aplicándolas a nuevos compuestos y reacciones que no se han visto con anterioridad. Al resolver problemas, uno se ve obligado a utilizar los conceptos y a entender lo que antes no se había comprendido, también se aumenta el nivel de autoestima y de habilidad para realizar los exámenes.

En cada capítulo se incluyen varias clases de problemas. Hay problemas dentro de los capítulos, que se introducen como ejemplos y explican cómo se han de resolver. Se ha de realizar ese tipo de problemas según se vaya leyendo el capítulo para asegurarse de que se han entendido los conceptos. Las soluciones de muchos de estos problemas se encuentran al final de libro. Los Problemas del final de cada capítulo proporcionan una experiencia adicional en el uso de los conceptos y obligan a pensar con detenimiento sobre las ideas expuestas en el texto. Para algunos de estos problemas se incluyen soluciones breves al final del libro, sin embargo, se pueden encontrar soluciones más detalladas de los mismos en el *Manual de Soluciones*.

Estudiar química orgánica sin resolver problemas es como lanzarse al aire sin paracaídas. Al principio parece divertido, pero después puede resultar duro para aquellos que carezcan de preparación.

1.20 Defina y ponga un ejemplo para cada término:
(a) isótopos **(b)** orbital **(c)** nodo
(d) orbitales degenerados **(e)** electrones de valencia **(f)** enlace iónico
(g) enlace covalente **(h)** estructura de Lewis **(i)** electrones no enlazantes
(j) enlace sencillo **(k)** enlace doble **(l)** enlace triple
(m) enlace polar **(n)** cargas formales **(o)** formas de resonancia
(p) fórmula molecular **(q)** fórmula empírica **(r)** ácido y base de Arrhenius
(s) ácido y base de Brönsted-Lowry **(t)** ácido y base de Lewis **(u)** electrófilo
(v) nucleófilo

1.21 Nombre el elemento que corresponda a cada configuración electrónica.
(a) $1s^2\,2s^2\,2p^2$ **(b)** $1s^2\,2s^2\,2p^4$ **(c)** $1s^2\,2s^2\,2p^6\,3s^2\,3p^3$ **(d)** $1s^2\,2s^2\,2p^6\,3s^2\,3p^5$

1.22 Hay una pequeña sección de la tabla periódica que se debe conocer en química orgánica. Escriba de memoria esta parte, realizando los siguientes pasos:
(a) Haga una lista, de memoria, de los elementos de las dos primeras filas de la tabla periódica, junto con su número de electrones de valencia.
(b) Use esta lista para construir las dos primeras filas de la tabla periódica.
(c) Los compuestos orgánicos a veces contienen azufre, fósforo, cloro, bromo y yodo. Añada estos elementos a la tabla periódica.

1.23 Para cada compuesto, diga si el enlace es covalente, iónico, o intermedio entre covalente e iónico.
(a) NaCl **(b)** NaOH **(c)** CH_3Li **(d)** CH_2Cl_2 **(e)** $NaOCH_3$ **(f)** HCO_2Na **(g)** CF_4

1.24 **(a)** El PCl_3 y el PCl_5 son compuestos estables. Escriba la estructura de Lewis para los dos compuestos.
(b) El NCl_3 es un compuesto conocido, pero todos los intentos de sintetizar el NCl_5 han fracasado. Escriba las estructuras de Lewis para el NCl_3 y una hipotética para el NCl_5, y explique por qué el NCl_5 es una estructura improbable.

1.25 Escriba una estructura de Lewis para cada una de las especies.
(a) N_2H_4 **(b)** N_2H_2 **(c)** $(CH_3)_4NCl$ **(d)** CH_3CN **(e)** CH_3CHO **(f)** $CH_3S(O)CH_3$
(g) H_2SO_4 **(h)** CH_3NCO **(i)** $CH_3OSO_2OCH_3$ **(j)** $CH_3C(NH)CH_3$ **(k)** $(CH_3)_3CNO$

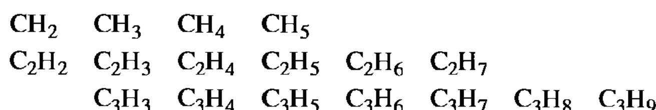
1.26 Escriba una estructura de Lewis para cada compuesto. Incluya todos los pares de electrones no enlazantes.
(a) $CH_3CHCHCH_2CHCHCOOH$ **(b)** $NCCH_2COCH_2CHO$
(c) $CH_2CHCH(OH)CH_2CO_2H$ **(d)** $CH_3CH(CH_3)CH_2C(CH_2CH_3)_2CHO$

1.27 Escriba la fórmula lineoangular de todos los compuestos del Problema 1.26.

1.28 Escriba las estructuras de Lewis para:
(a) dos compuestos de fórmula C_4H_{10} **(b)** dos compuestos de fórmula C_2H_7N
(c) dos compuestos de fórmula $C_3H_8O_2$ **(d)** dos compuestos de fórmula C_2H_4O

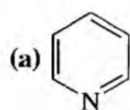
1.29 Represente una fórmula estructural completa y una fórmula estructural condensada para:
(a) tres compuestos de fórmula C_3H_8O **(b)** cinco compuestos de fórmula C_3H_6O

1.30 Alguna de las siguientes fórmulas moleculares corresponde a compuestos estables. Represente, cuando sea posible, una estructura estable para cada fórmula.

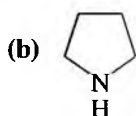

CH_2 CH_3 CH_4 CH_5
C_2H_2 C_2H_3 C_2H_4 C_2H_5 C_2H_6 C_2H_7
C_3H_3 C_3H_4 C_3H_5 C_3H_6 C_3H_7 C_3H_8 C_3H_9

Proponga una regla general que dé el número de átomos de hidrógeno en los hidrocarburos estables.

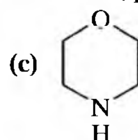
1.31 Represente estructuras de Lewis completas, incluyendo pares solitarios, para los siguientes compuestos:

(a) 

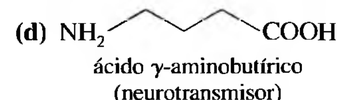
piridina

(b) 

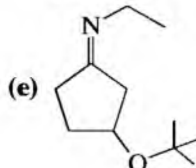
pirrolidina

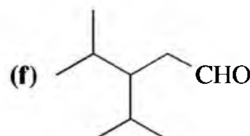
(c) 

morfina

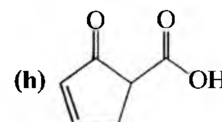
(d) 

ácido γ-aminobutírico (neurotransmisor)

(e) 

(f) 

(g) 

(h) 

1.32 Escriba la fórmula molecular de todos los compuestos del Problema 1.31.

1.33 Un compuesto X, aislado de la lanolina (grasa de la lana de oveja), tiene un fuerte aroma a calcetines sucios sudados. Un análisis cuidadoso mostró que el compuesto X contenía un 62.0% de carbono y un 10.4% de hidrógeno. No se encontró nitrógeno ni halógenos.

(a) Escriba la fórmula empírica del compuesto X.

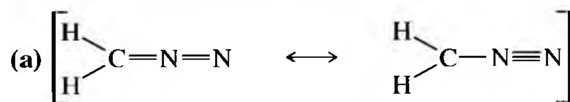
(b) La determinación del peso molecular mostró que el compuesto X tenía un peso molecular aproximadamente igual a 117; encuentre la fórmula molecular del compuesto X.

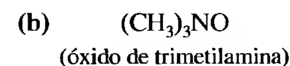
(c) Hay muchas estructuras posibles que tienen esa fórmula molecular. Represente las fórmulas estructurales completas de cuatro de ellas.

1.34 Para cada una de las siguientes estructuras:

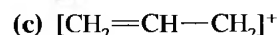
(1) Represente una estructura de Lewis, poniendo también los electrones no enlazantes.

(2) Calcule la carga formal de todos los átomos excepto del hidrógeno. Todos son eléctricamente neutros excepto aquellos en los que se indica su carga.

(a) 

(b) 

(óxido de trimetilamina)

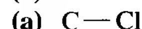
(c) 

(d) 

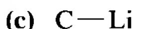
(e) 

1.35 (1) Teniendo en cuenta la electronegatividad, establezca la dirección de los momentos dipolares de los siguientes enlaces.

(2) En cada caso, prediga si el momento dipolar es relativamente grande o pequeño.

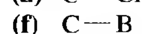
(a) 

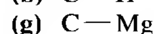
(b) 

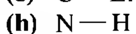
(c) 

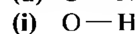
(d) 

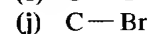
(e) 

(f) 

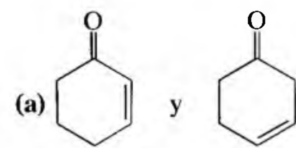
(g) 

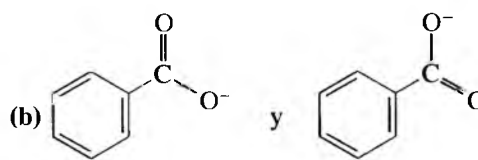
(h) 

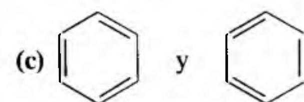
(i) 

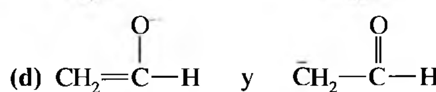
(j) 

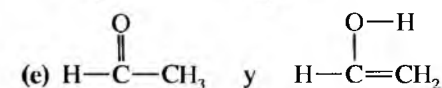
1.36 Determine si los siguientes pares de estructuras son diferentes compuestos o solamente formas de resonancia del mismo compuesto.

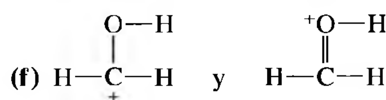
(a) 

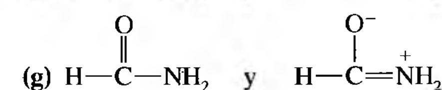
(b) 

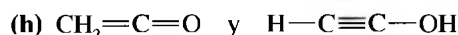
(c) 

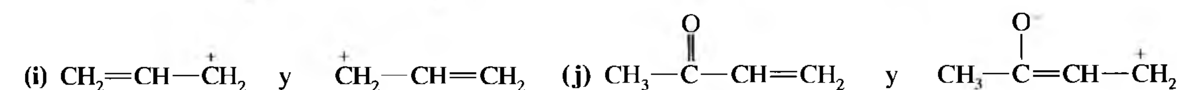
(d) 

(e) 

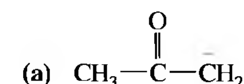
(f) 

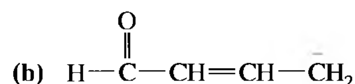
(g) 

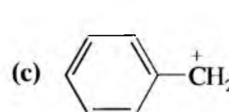
(h) 

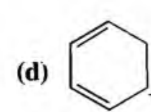
(i) **(j)** 

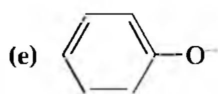
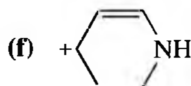
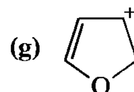
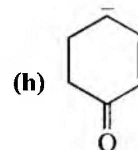
1.37 Represente las formas de resonancia importantes para mostrar la deslocalización de cargas en los iones siguientes:

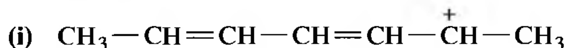
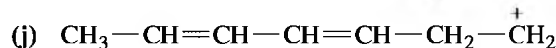
(a) 

(b) 

(c) 

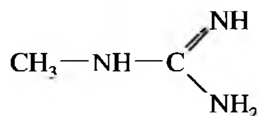
(d) 

(e)  (f)  (g)  (h) 

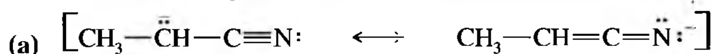
(i)  (j) 

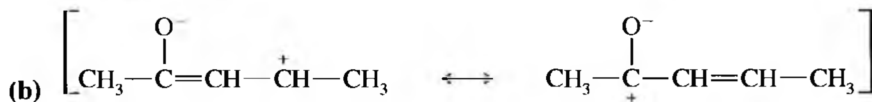
1.38 (a) Represente las formas de resonancia para el SO_2 (conectividad O—S—O).
(b) Represente las formas de resonancia para el ozono (conectividad O—O—O).
(c) El dióxido de azufre tiene una forma de resonancia más que el ozono, explique por qué esa estructura no es posible para el ozono.

*1.39 El compuesto siguiente puede protonarse en cualquiera de los átomos de nitrógeno, no obstante, uno de esos nitrógenos es mucho más básico que los otros.
(a) Represente las formas de resonancia importantes de los productos de protonación de cada uno de los tres átomos de nitrógeno.
(b) Determine qué átomo de nitrógeno es el más básico.



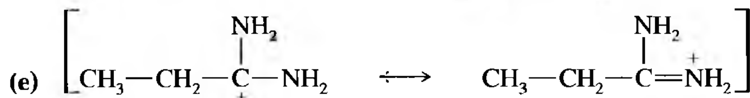
1.40 En los siguientes apartados de formas de resonancia, señale los contribuyentes mayor y menor, y diga qué estructuras tienen la misma energía. Si falta alguna forma de resonancia, añádala.

(a) 

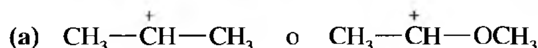
(b) 

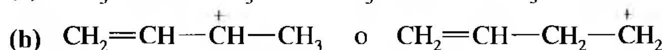
(c) 

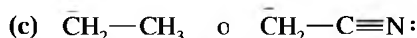
(d) 

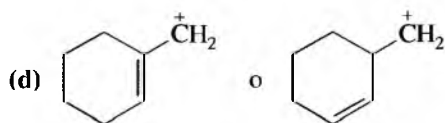
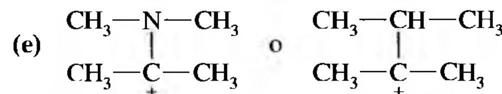
(e) 

1.41 Para cada par de iones, determine cuál es más estable. Use formas de resonancia para explicar las respuestas.

(a) 

(b) 

(c) 

(d)  (e) 

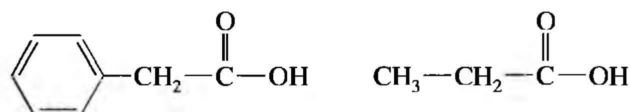
1.42 Ordene las siguientes especies por orden creciente de acidez, explicando las razones de este ordenamiento.



1.43 Ordene las siguientes especies por orden creciente de basicidad, explicando las razones de este ordenamiento.



1.44 La K_a del ácido fenilacético es 5.2×10^{-5} y el pK_a del ácido propiónico es 4.87.

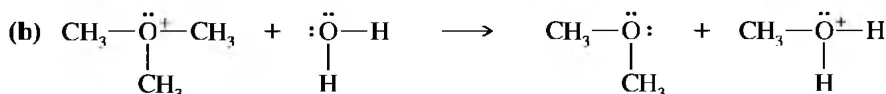


ácido fenilacético, $K_a = 5.2 \times 10^{-5}$ ácido propiónico, pK_a = 4.87

(a) Calcule el pK_a del ácido fenilacético y la K_a del ácido propiónico.

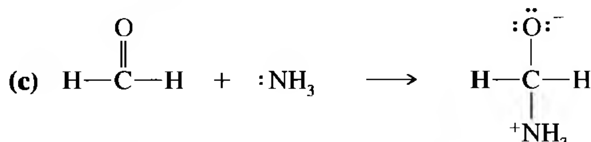
(b) ¿Cuál de los dos ácidos es el más fuerte? Calcule cuánto más fuerte es uno que otro.

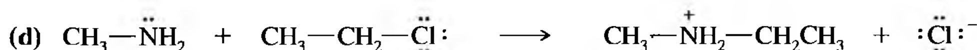
(c) Prediga si el siguiente equilibrio favorecerá a los reactivos o a los productos.



1.45 En las siguientes reacciones ácido-base clasifique los reactivos como ácidos de Lewis (electrófilos) o bases de Lewis (nucleófilos). Utilice flechas curvadas para indicar el movimiento de los pares de electrones en las reacciones.

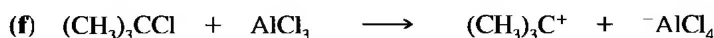
(a) $CH_3\ddot{O}:^- + CH_3-Cl: \longrightarrow CH_3-O-CH_3 + :Cl:^-$

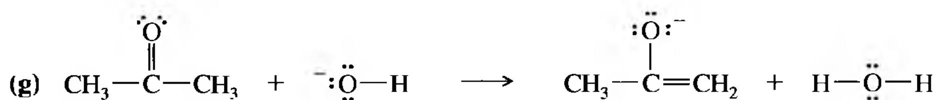
(b) 

(c) 



(d) $CH_3-\ddot{N}H_2 + CH_3-CH_2-Cl: \longrightarrow CH_3-\overset{+}{N}H_2-CH_2CH_3 + :Cl:^-$



(e) 

(f) $(CH_3)_3CCl + AlCl_3 \longrightarrow (CH_3)_3C^+ + {}^-AlCl_4$



(g) 

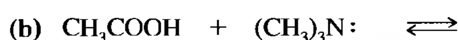
(h) $CH_2{=}CH_2 + BF_3 \longrightarrow \overset{-}{B}F_3-CH_2-\overset{+}{C}H_2$

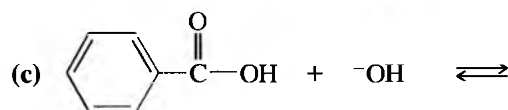
(i) $\overset{-}{B}F_3-CH_2-\overset{+}{C}H_2 + CH_2{=}CH_2 \longrightarrow \overset{-}{B}F_3-CH_2-CH_2-CH_2-\overset{+}{C}H_2$

1.46 Prediga los productos de las siguientes reacciones ácido-base:

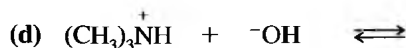
(a) $H_2SO_4 + CH_3COO^- \rightleftarrows$

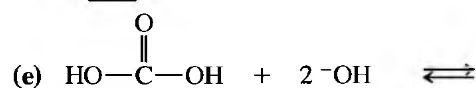
(b) $CH_3COOH + (CH_3)_3N: \rightleftarrows$



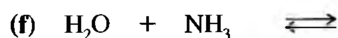
(c) 

(d) $(CH_3)_3\overset{+}{N}H + {}^-OH \rightleftarrows$

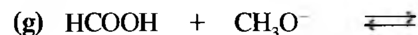


(e) 

(f) $H_2O + NH_3 \rightleftarrows$



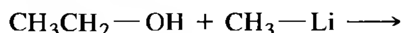
(g) $HCOOH + CH_3O^- \rightleftarrows$



***1.47** El metillitio (CH_3Li) a menudo se usa como base en reacciones orgánicas.

(a) Prediga los productos de la siguiente reacción ácido-base:

$$CH_3CH_2-OH + CH_3-Li \longrightarrow$$



(b) ¿Cuál es el ácido conjugado del CH_3Li? ¿Qué es el CH_3Li?, ¿una base fuerte o débil?

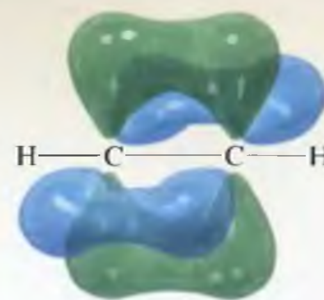
***1.48** En 1984, Edward A. Doisy de la Universidad de Washington extrajo 1 360 kg de ovarios de cerda para aislar unos pocos miligramos de estradiol puro, una potente hormona femenina. Doisy quemó 5.00 mg de esa preciada muestra en oxígeno y encontró que se obtenían 14.54 mg de CO_2 y 3.97 mg de H_2O.

(a) Determine la fórmula empírica del estradiol.

(b) La masa molecular del estradiol se determinó posteriormente y se encontró que era de 272. Determine la fórmula molecular del estradiol.

CAPÍTULO 2

Estructura y propiedades de las moléculas orgánicas



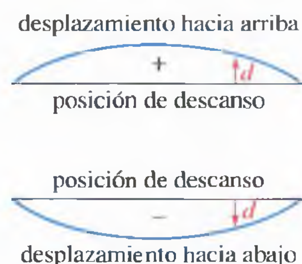
En el Capítulo 1, se consideró cómo se unen los átomos para adquirir la configuración de gas noble en el proceso de formación de moléculas. Cuando se utiliza la regla del octeto, se representan las estructuras de Lewis de las moléculas orgánicas y se observa si se forman enlaces sencillos, dobles o triples. Se explicaron varias formas de representar estructuras orgánicas y se vio cómo las estructuras de resonancia representan moléculas cuyo enlace no puede ser descrito por una única estructura de Lewis.

En el Capítulo 1 se explicó poco de la geometría y de las propiedades de las moléculas orgánicas. La estructura molecular se puede estudiar considerando cómo los orbitales atómicos de un átomo determinado se combinan linealmente para formar orbitales atómicos híbridos y cómo los orbitales de átomos diferentes se combinan para formar orbitales moleculares. Se utilizarán estos orbitales para explicar la geometría y las propiedades que se observan en las moléculas orgánicas.

2.1 Propiedades ondulatorias de los electrones en los orbitales

Nos agrada representar el átomo como un sistema solar en miniatura, con los electrones orbitando alrededor del núcleo. Esta representación es intuitiva pero no se corresponde con lo que se sabe sobre el átomo en la actualidad. Alrededor de 1923, Louis de Broglie sugirió que las propiedades de los electrones de los átomos se explicaban mejor si se trataba a los electrones como ondas en vez de cómo partículas.

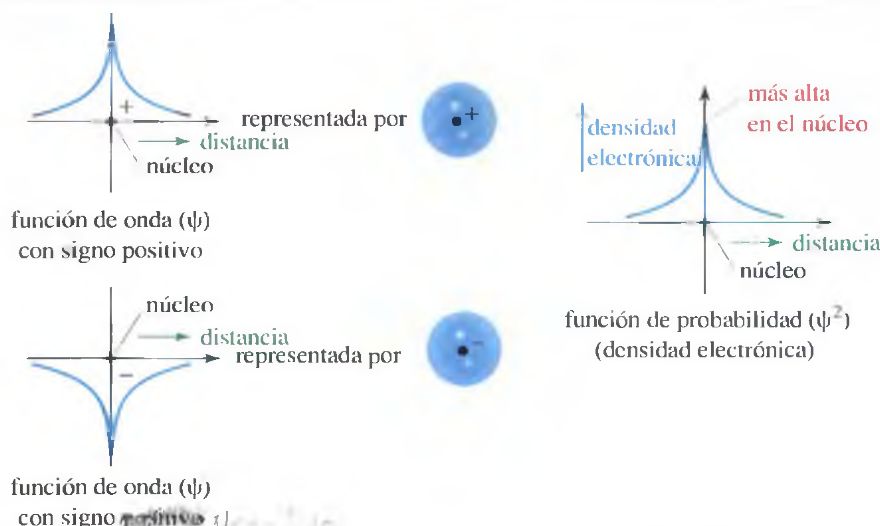
Hay dos clases de ondas, *ondas en movimiento* y *ondas estacionarias*. Ejemplos de ondas en movimiento son las ondas del sonido que acompañan a una tormenta y las ondas del agua que forman la estela de un barco. Las ondas permanentes vibran en una posición fija; son las que se originan dentro de un tubo de órgano, donde el movimiento del aire crea una columna de aire vibrante, y en la cuerda de una guitarra cuando se puntea. Un electrón en un orbital atómico se comporta como una vibración estacionaria confinada: una onda permanente.



▲ **Figura 2.1**
Onda permanente. La frecuencia fundamental de una cuerda de guitarra es una onda permanente con la cuerda desplazada alternativamente hacia arriba y hacia abajo.

Se pueden entender las características de un orbital (una onda permanente en tres dimensiones) más fácilmente utilizando una cuerda de guitarra como análogo en una dimensión (Figura 2.1). Si se puntea la cuerda de una guitarra en su punto medio, se forma una onda permanente. La vibración desplaza toda la cuerda hacia arriba durante una fracción de segundo, después hacia abajo utilizando el mismo tiempo. Si se hiciera una fotografía instantánea de la forma de la onda, se vería la cuerda desplazada, en forma de curva, hacia arriba o hacia abajo, dependiendo del instante exacto en que se hiciera la fotografía.

El orbital 1*s* es como la cuerda de guitarra, excepto en que es tridimensional. El orbital puede ser descrito por su **función de onda**, que es la descripción matemática de la forma de la onda de vibración. Todas las ondas tienen signo positivo por un breve instante; en el instante siguiente adoptan el signo negativo. La densidad electrónica en cualquier punto viene dada por el cuadrado de la función de onda en ese punto. *Observe que el signo más y menos de esas funciones de onda no son cargas. El signo más o menos es el signo matemático instantáneo de la función de onda continuamente cambiante*. El orbital 1*s* es de simetría esférica y a menudo se representa por un círculo (representa la silueta

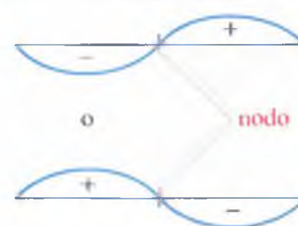


◀ **Figura 2.2**
El orbital 1*s* es similar a la vibración fundamental de la cuerda de una guitarra. La función de onda es de forma instantánea positiva o negativa. El cuadrado de la función de onda da la densidad electrónica. Se utiliza un círculo con un núcleo para representar la simetría esférica del orbital *s*.

de una esfera) con el núcleo en el centro, y con un signo más o menos para indicar el signo instantáneo de la función de onda (Figura 2.2).

Si se coloca un dedo en el centro de una cuerda de guitarra mientras se puntea, el dedo hace que el punto medio de la cuerda no se mueva. La posición de este punto medio siempre es cero, y a este punto se le denomina **nodo**. La cuerda vibra en dos partes, con las dos mitades vibrando en sentidos opuestos. Se dice que estas dos partes de la cuerda están *desfasadas*: cuando una se desplaza hacia arriba, la otra se desplaza hacia abajo. La Figura 2.3 muestra este primer armónico de la cuerda de guitarra.

El primer armónico de la cuerda de guitarra se parece al orbital 2*p* (Figura 2.4). El orbital 2*p* se representa como dos «lóbulos» separados por un nodo (plano nodal). Los dos lóbulos del orbital *p* están desfasados uno con respecto al otro. Si la función de onda tiene un signo positivo en un lóbulo, en el otro lóbulo tendrá un signo negativo.

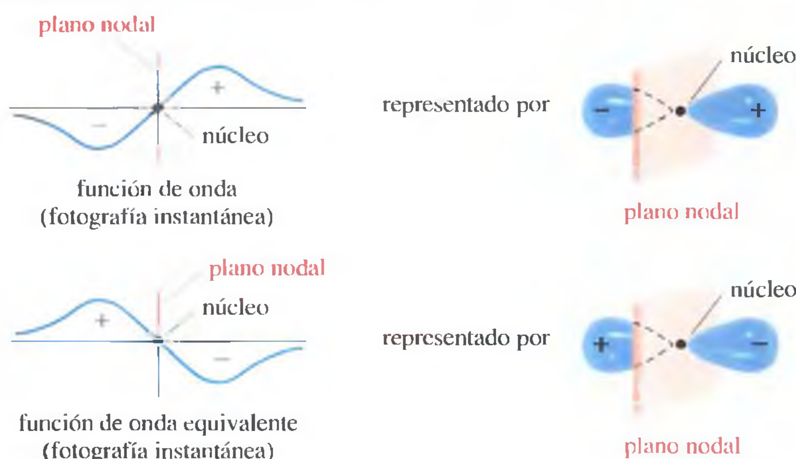


▲ **Figura 2.3**
Primer armónico de una cuerda de guitarra. Las dos mitades de la cuerda están separadas por un nodo, un punto con desplazamiento cero. Las dos mitades vibran desfasadas una con respecto a la otra.

2.1A Combinación lineal de orbitales atómicos

Los orbitales atómicos se pueden combinar y superponer para formar ondas permanentes más complejas. Se pueden sumar y restar sus funciones de onda para obtener las funciones de onda de nuevos orbitales. Este proceso se conoce como **combinación linear de orbitales atómicos** (CLOA). El número de orbitales nuevos generados siempre es igual al número de orbitales iniciales.

1. Cuando los orbitales de átomos *diferentes* interaccionan, dan lugar a **orbitales moleculares** (OM), lo que conduce al enlace (o antienlace).



◀ **Figura 2.4**
El orbital 2*p* tiene dos lóbulos, separados por un plano nodal. Los dos lóbulos están desfasados uno con respecto al otro. Cuando uno tiene un signo más, el otro tiene un signo menos.

2. Cuando interaccionan orbitales en el mismo átomo, éstos forman **orbitales atómicos híbridos** que definen la geometría de los enlaces.

Se empezará viendo cómo interaccionan orbitales atómicos en átomos diferentes para formar orbitales moleculares. A continuación se considerará cómo pueden interaccionar orbitales atómicos en el mismo átomo para formar orbitales atómicos híbridos.

2.2 Orbitales moleculares

La estabilidad de un enlace covalente es producida por una gran densidad electrónica en la región de enlace, el espacio entre los dos núcleos (Figura 2.5). En la región de enlace los electrones están próximos a ambos núcleos, dando lugar a un descenso de la energía total. Los electrones de enlace también enmascaran las cargas positivas del núcleo, por lo que no se repelen unos a otros tanto como lo harían en otras circunstancias.

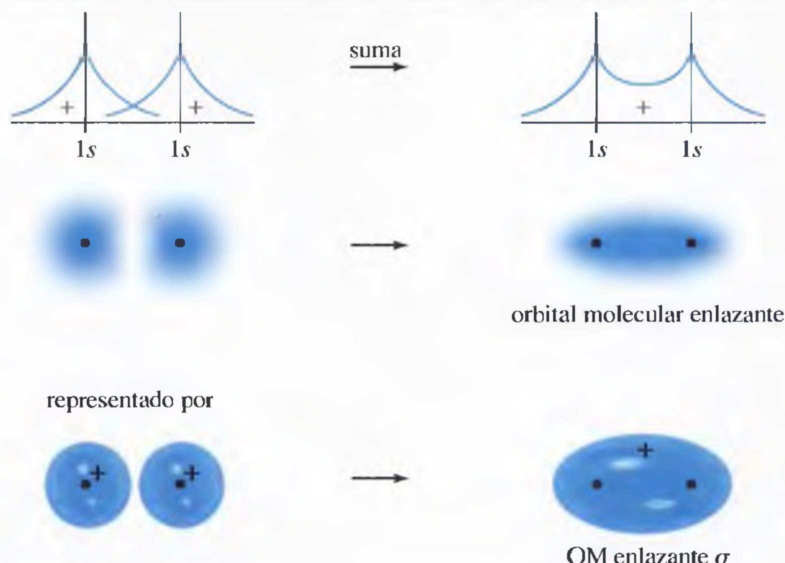
Siempre hay una distancia óptima a la que se sitúan los dos núcleos enlazados. Si se encuentran demasiado separados, la atracción por los electrones de enlace es menor. Si están demasiado juntos, su repulsión electrostática es intensa y hace que se separen. La distancia internuclear en la que la atracción y la repulsión están equilibradas, dando lugar a un mínimo de energía (máxima fuerza del enlace), se llama *longitud de enlace*.

2.2A La molécula de hidrógeno. El enlace sigma

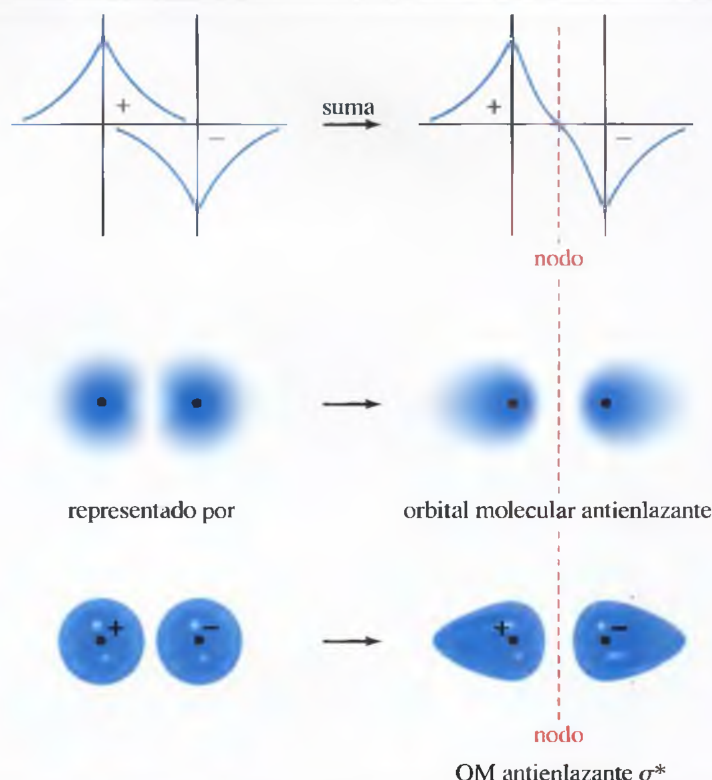
La molécula de hidrógeno es el ejemplo más simple de enlace covalente. Cuando dos átomos se aproximan uno a otro, sus funciones de onda 1*s* pueden sumarse *constructivamente* para que de esta manera se refuercen una a la otra, o *destructivamente*, y de esta forma se anulan en la zona donde se solapan. La Figura 2.6 muestra cómo interaccionan



▶ **Figura 2.5**
Un orbital molecular enlazante adquiere una gran cantidad de densidad electrónica en la región de enlace, el espacio entre los dos núcleos.



▶ **Figura 2.6**
Formación de un OM enlazante σ. Cuando los orbitales 1*s* de dos átomos de hidrógeno se superponen en fase, interaccionan constructivamente para formar un OM enlazante. La densidad electrónica en la región de enlace (internuclear) aumenta. El resultado es un enlace de simetría cilíndrica, o enlace sigma.



◀ **Figura 2.7**
Formación de un OM antienlazante σ^*. Cuando dos orbitales desfasados $1s$ se solapan, interaccionan destructivamente, formando un OM antienlazante. Los valores positivo y negativo de las funciones de onda tienden a anularse en la región internuclear y un nodo separa el núcleo. Se utilizará un (*) para designar orbitales antienlazantes, tal como el orbital antienlazante sigma, σ^*.

constructivamente las funciones de onda cuando están en fase y tienen el mismo signo en la región internuclear. Las funciones de onda se refuerzan una a otra e incrementan la densidad electrónica en la región de enlace. El resultado es un **orbital molecular enlazante** (OM enlazante).

El OM enlazante representado en la Figura 2.6 tiene la mayoría de la densidad electrónica centrada *a lo largo* de la línea imaginaria que pasa por los núcleos. Este tipo de enlace se denomina *enlace con simetría cilíndrica* (enlace σ). Los enlaces sigma son los enlaces más comunes en los compuestos orgánicos. Todos los enlaces sencillos en los compuestos orgánicos son enlaces sigma, y cada doble o triple enlace contiene un enlace sigma.

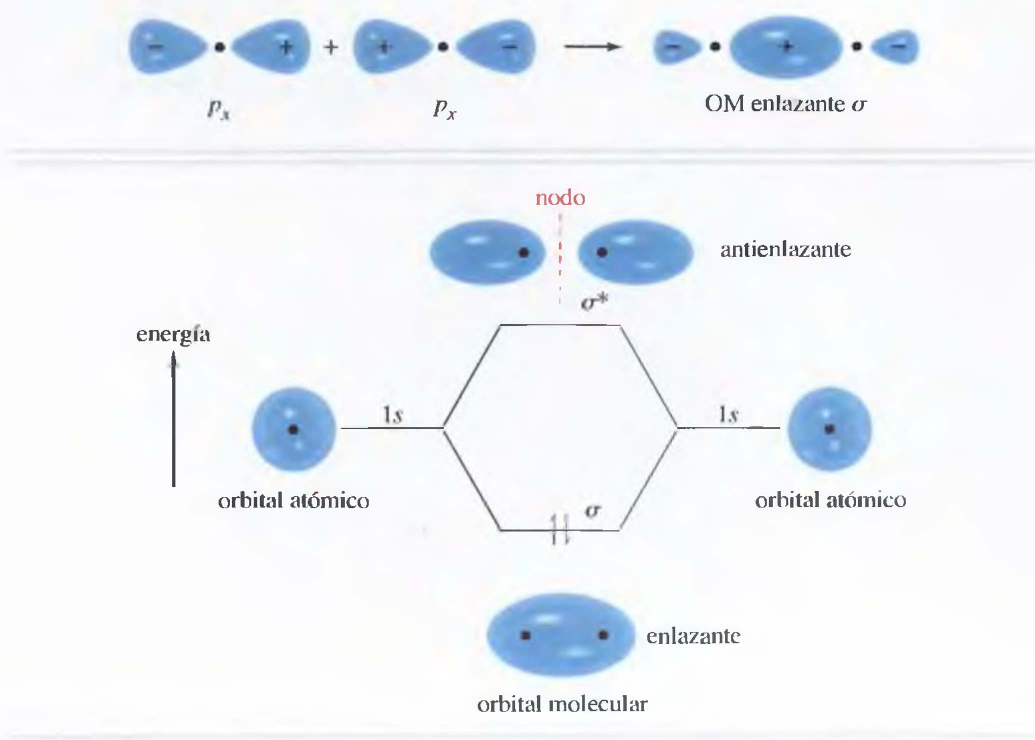
Cuando los orbitales $1s$ de dos átomos de hidrógeno desfasados se solapan, se forma un **orbital molecular antienlazante** (Figura 2.7). Las dos funciones de onda $1s$ tienen signos opuestos, por lo que tienden a anularse cuando se solapan. El resultado es un nodo (un plano nodal) que separa los dos átomos. La presencia de un nodo que separa los dos núcleos generalmente indica que el orbital es antienlazante.

La Figura 2.8 muestra las energías relativas de los orbitales atómicos y de los orbitales moleculares del sistema H_2. Cuando los orbitales $1s$ están en fase, el orbital molecular resultante es un OM enlazante sigma, con energía más baja que la de los orbitales atómicos $1s$. Cuando dos orbitales $1s$ desfasados se superponen, forman un orbital antienlazante (σ^*) con energía más alta que la de los orbitales atómicos $1s$. Los dos electrones del sistema H_2 se encuentran, con espines apareados, en el OM enlazante σ, formando una molécula de H_2 estable. En las moléculas estables, los orbitales antienlazantes (tales como el σ^*) normalmente están vacíos.

2.2B Solapamiento sigma que implica a orbitales *p*

Cuando dos orbitales *p* se solapan a lo largo de la línea entre los núcleos, se forma un orbital molecular enlazante y un orbital molecular antienlazante. Una vez más, la mayoría de la densidad electrónica se concentra a lo largo de la línea internuclear. Este solapamiento «lineal» da lugar a otro tipo de OM enlazante sigma. El solapamiento constructivo

de dos orbitales p a lo largo de la línea que une los núcleos forma un enlace σ representado de la manera siguiente:



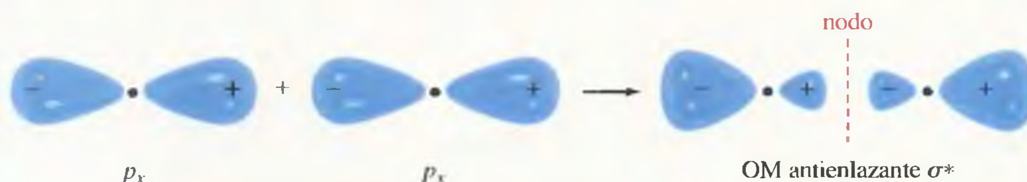
▶ **Figura 2.8**
Cuando los orbitales 1*s* de dos átomos de hidrógeno de solapan, se forma un OM enlazante sigma y un OM antienlazante sigma. Dos electrones (representados por flechas) ocupan el OM enlazante con espines opuestos, formando una molécula de H_2 estable.

PROBLEMA RESUELTO 2.1

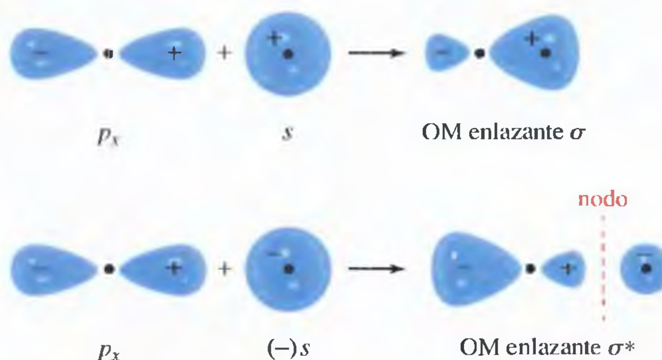
Represente el orbital antienlazante σ^* que se forma mediante el solapamiento antienlazante de los dos orbitales p_x representados arriba.

SOLUCIÓN

Este orbital se forma mediante el solapamiento antienlazante de los lóbulos de dos orbitales p con fases opuestas. Si los signos son opuestos en los dos orbitales, la suma de los mismos da lugar a un orbital antienlazante con un nodo separando los dos núcleos.



El solapamiento de un orbital s con un orbital p también da un OM enlazante y un OM antienlazante, como se muestra a continuación. El solapamiento enlazante del orbital s con el orbital p_x da un OM enlazante sigma con su densidad electrónica centrada a lo largo de la línea que une los dos núcleos. El solapamiento antienlazante da un orbital antienlazante σ^* con un nodo separando los núcleos.



2.3 Enlaces pi

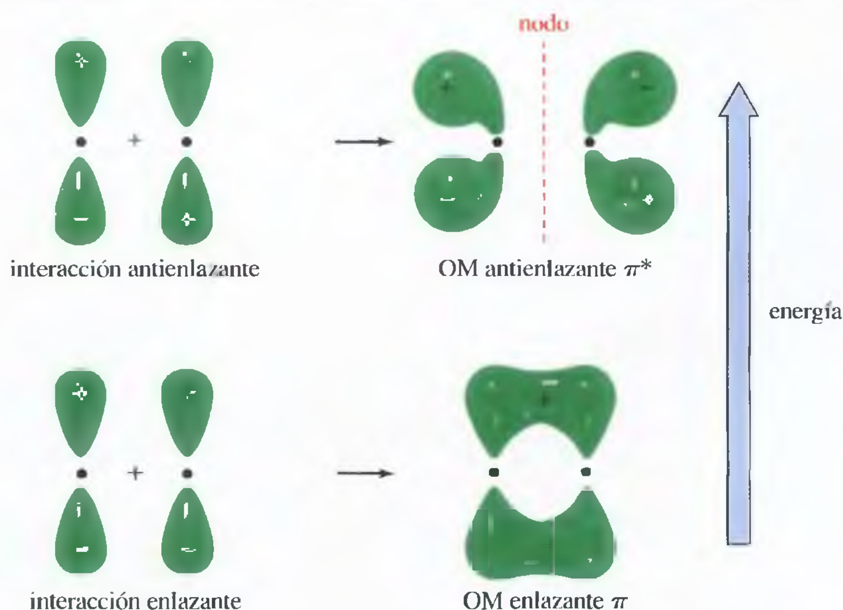
Un **enlace pi (enlace π)** se forma por el solapamiento entre dos orbitales p orientados perpendicularmente a la línea que conecta los dos núcleos (Figura 2.9). Estos orbitales paralelos se solapan de lado, con la mayoría de la densidad electrónica centrada *por encima y por debajo* de la línea que conecta los núcleos. Este solapamiento es paralelo, no lineal (como en el enlace sigma), por lo que un orbital molecular pi *no* posee simetría cilíndrica. La Figura 2.9 muestra un OM enlazante y el correspondiente OM antienlazante π^*.

2.3A Enlaces sencillo y doble

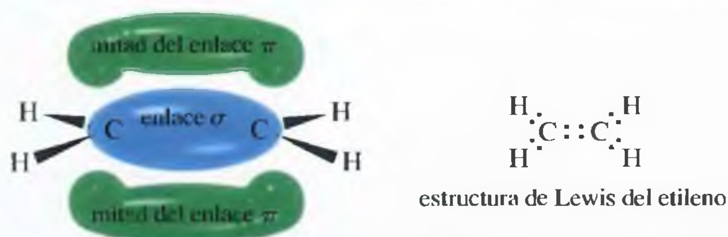
Un **doble enlace** requiere la presencia de cuatro electrones en la región de enlace entre los núcleos. El primer par de electrones se aloja en el OM enlazante sigma, formando un enlace sigma fuerte. El segundo par de electrones no puede ir en el mismo orbital o el mismo espacio, se aloja en un OM pi enlazante, con su densidad electrónica centrada por encima y por debajo del enlace sigma.

La combinación de un enlace sigma y un enlace pi es la estructura de un doble enlace. La Figura 2.10 muestra la estructura del etileno, una molécula orgánica que contiene un doble enlace carbono-carbono.

Hasta ahora, se ha discutido sólo sobre enlaces que implican solapamientos de orbitales atómicos s y p. A pesar de que estos tipos de enlace se ven ocasionalmente en los compuestos orgánicos, no son tan comunes como los enlaces que se forman usando **orbitales atómicos híbridos**. Los orbitales atómicos híbridos se forman cuando se combinan orbitales del *mismo* átomo. La geometría de estos orbitales híbridos ayuda a explicar las estructuras y los ángulos de enlace que se observan en los compuestos orgánicos.



◀ **Figura 2.9**
El solapamiento frontal de dos orbitales p da lugar a un OM enlazante pi y a un OM antienlazante pi. Un enlace pi no es tan fuerte como los enlaces sigma.



◀ **Figura 2.10**
El segundo enlace de un enlace doble es un enlace pi. El enlace pi tiene su densidad electrónica centrada en dos lóbulos, por encima y por debajo del enlace sigma. Juntos, los dos lóbulos del orbital molecular enlazante pi constituyen un enlace π.

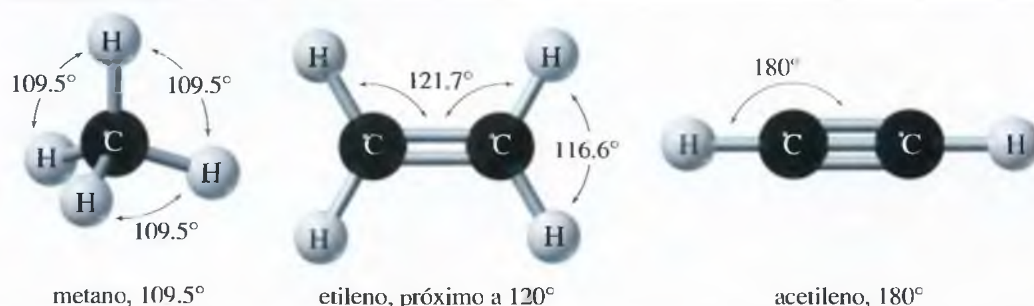
2.4 Hibridación y geometría molecular

Si se predijeran los ángulos de enlace de moléculas orgánicas usando los orbitales *s* y *p* puros, no hibridados, se encontrarían ángulos de enlace de aproximadamente 90°. Los orbitales *s* son no direccionales y los orbitales *p* están orientados 90° uno respecto al otro (*véase* Figura 1.3). Experimentalmente se encuentra que los ángulos de enlace en los compuestos orgánicos normalmente son próximos a 109°, 120° o 180° (Figura 2.11). Una forma de explicar esos ángulos de enlace es mediante la ***teoría de la repulsión de los pares de electrones de la capa de valencia*** (teoría de RPECV): los pares de electrones se repelen unos a otros, y los electrones y pares solitarios que se encuentran alrededor del átomo central generalmente están separados formando un ángulo lo más grande posible. Un ángulo de 109.5° es la mayor separación posible de cuatro pares de electrones; 120° es la mayor separación de tres pares y 180° es la separación mayor entre dos pares. Todas las estructuras de la Figura 2.11 tienen ángulos de enlace en los que los enlaces están lo más separados que es posible.

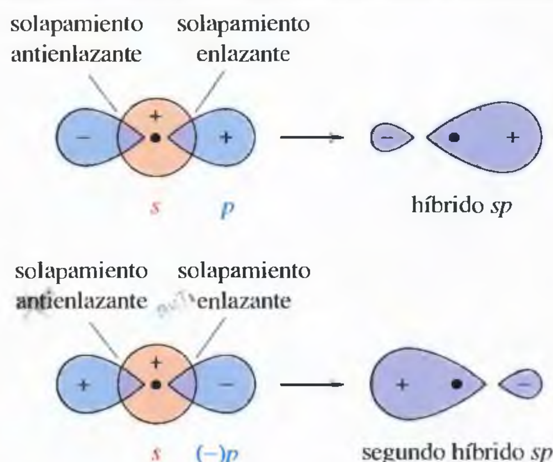
Las formas de estas moléculas no se pueden obtener a partir de enlaces atómicos puros *s* y *p*. A pesar de que estos orbitales tienen las energías más bajas para átomos aislados en el espacio, no son los más adecuados para formar enlaces. Para explicar las formas más comunes de las moléculas orgánicas, se supone que los orbitales *s* y *p* se combinan para formar orbitales atómicos híbridos, que separan los pares de electrones en el espacio y conducen a una mayor densidad electrónica en la región enlazante entre los núcleos.

2.4A Orbitales híbridos *sp*

Los orbitales atómicos pueden interaccionar para formar nuevos orbitales. Se ha utilizado este principio para formar orbitales moleculares mediante la adición o sustracción de orbitales atómicos de átomos *diferentes*, pero se pueden también adicionar o sustraer orbitales pertenecientes al *mismo* átomo (Figura 2.12).



▶ **Figura 2.11**
Los ángulos entre los orbitales *p* son todos de 90°, pero pocos compuestos orgánicos tienen ángulos de enlace de 90°. Sus ángulos de enlace normalmente están próximos a 109°, 120° o 180°.



▶ **Figura 2.12**
La adición de un orbital *s* a un orbital *p* da lugar a un orbital atómico híbrido *sp*, con la mayoría de la densidad electrónica a un lado del núcleo. La adición al orbital *s* del orbital *p*, de fase opuesta a la del orbital *p* anterior, da lugar a otro orbital atómico híbrido *sp*, con la mayor parte de su densidad electrónica en el lado opuesto del núcleo en el que se sitúa el primer híbrido.

El orbital que se obtiene recibe el nombre de **orbital híbrido *sp***. Su densidad electrónica se concentra hacia un lado del átomo. Se comenzó con dos orbitales atómicos (*s* y *p*), por lo que se ha de acabar con dos orbitales atómicos híbridos *sp*. El segundo orbital híbrido *sp* se obtiene si el orbital *p* que se añade tiene fase opuesta (Figura 2.12).

El resultado de esta hibridación es un par de orbitales híbridos *sp* direccionales situados en posiciones opuestas. Estos orbitales híbridos proporcionan una densidad electrónica alta en la región de enlace, para un enlace sigma a la izquierda del átomo y otro enlace sigma a la derecha del mismo. Además, estos orbitales híbridos dan lugar a un ángulo de enlace de 180°, disponiendo los electrones de enlace lo más separados que sea posible. En general, la hibridación *sp* da lugar a disposiciones de enlace lineales.

PROBLEMA RESUELTO 2.2

Represente la estructura de Lewis para el hidruro de berilio, BeH_2. Dibuje los orbitales que se solapan en los enlaces del BeH_2 y nombre la hibridación de cada orbital. Prediga el ángulo de enlace H—Be—H.

SOLUCIÓN

Primero se representará una estructura de Lewis para el BeH_2.

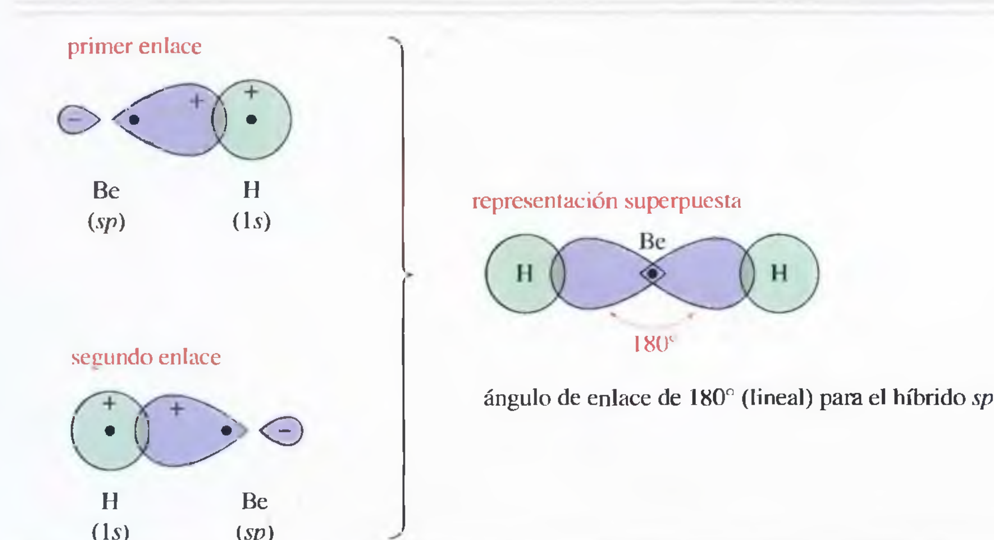


Sólo hay cuatro electrones de valencia en el BeH_2 (dos del Be y uno de cada H), por lo que el átomo de Be no puede tener un octeto de electrones. El enlace debe tener orbitales en el Be que formen los enlaces más fuertes (con la mayor densidad electrónica en la región de enlace) y también debe permitir que los dos pares de electrones estén lo más separados que sea posible.

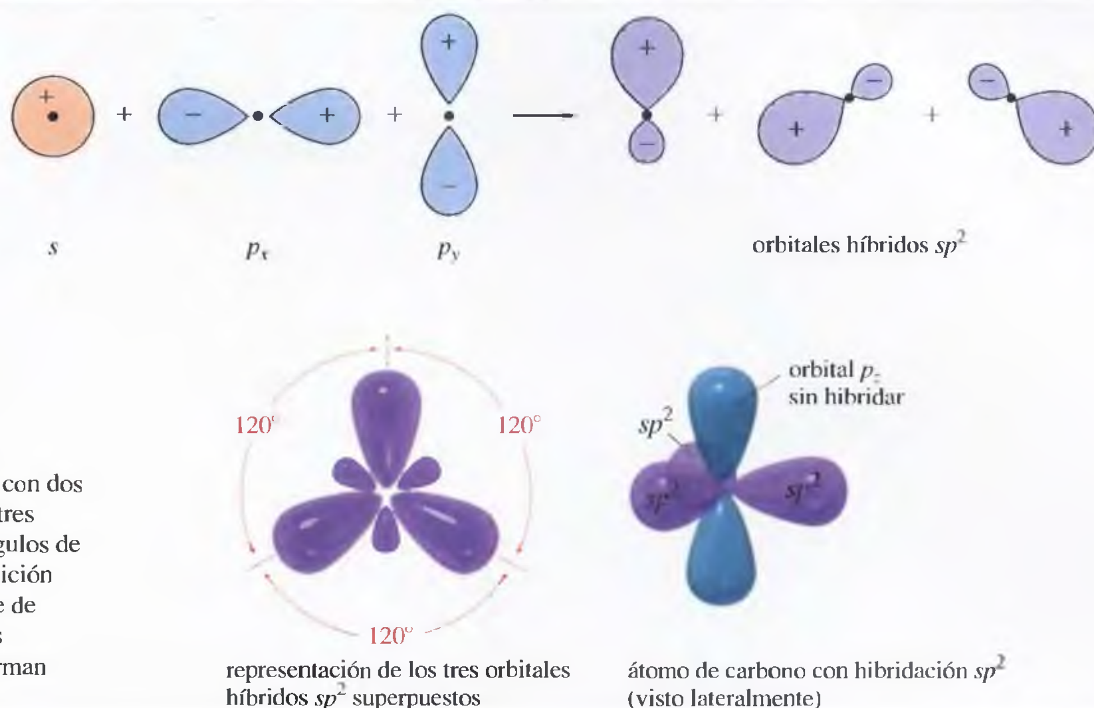
Los orbitales híbridos concentran la densidad electrónica en la región de enlace y los híbridos *sp* dan lugar a una separación de 180° para dos pares de electrones. El hidrógeno no puede utilizar orbitales híbridos, ya que los orbitales *p* más cercanos disponibles son los 2*p* y tienen una energía mucho más alta que el 1*s*. El enlace en el BeH_2 se obtiene a partir del solapamiento de orbitales híbridos *sp* del Be con los orbitales 1*s* del hidrógeno. La Figura 2.13 muestra cómo tiene lugar el enlace.

2.4B Orbitales híbridos sp^2

Para orientar tres enlaces tal que estén tan lejos entre sí como sea posible, se requieren ángulos de enlace de 120°. Cuando un orbital *s* se combina con dos orbitales *p*, se forman tres orbitales híbridos orientados con ángulos de 120° uno respecto a otro (Figura 2.14). Estos orbitales reciben el nombre de **orbitales híbridos sp^2** porque están formados por dos orbitales *p* y uno *s*. La disposición de 120° se conoce como geometría **trigonal**, en contraste con la geometría lineal asociada con los orbitales híbridos *sp*. También queda un orbital *p* (p_z) sin hibridar, perpendicular al plano en el que están situados los tres orbitales híbridos sp^2.



◀ **Figura 2.13**
Enlaces del BeH_2. Para formar dos enlaces sigma, los dos orbitales atómicos híbridos *sp* del Be se solapan con el orbital 1*s* del hidrógeno. El ángulo de enlace es de 180° (lineal).



▶ **Figura 2.14**
La hibridación de un orbital *s* con dos orbitales *p* da un conjunto de tres orbitales híbridos sp^2. Los ángulos de enlace asociados a esta disposición trigonal son aproximadamente de 120°. El orbital *p* que sobra es perpendicular al plano que forman los tres orbitales híbridos.

PROBLEMA RESUELTO 2.3

El borano (BH_3) no es estable en condiciones normales, pero ha sido detectado a baja presión.

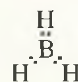
(a) Represente la estructura de Lewis para el borano.

(b) Represente un diagrama de los enlaces de esta molécula y nombre la hibridación de cada orbital.

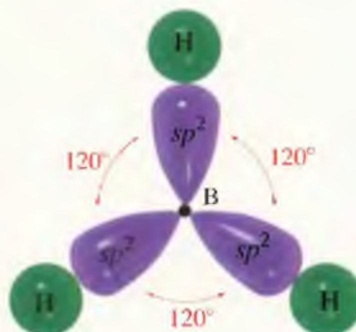
(c) Prediga el ángulo de enlace H—B—H.

SOLUCIÓN

Sólo hay seis electrones de valencia en el borano. El boro forma un enlace sencillo con cada uno de los tres átomos de hidrógeno.



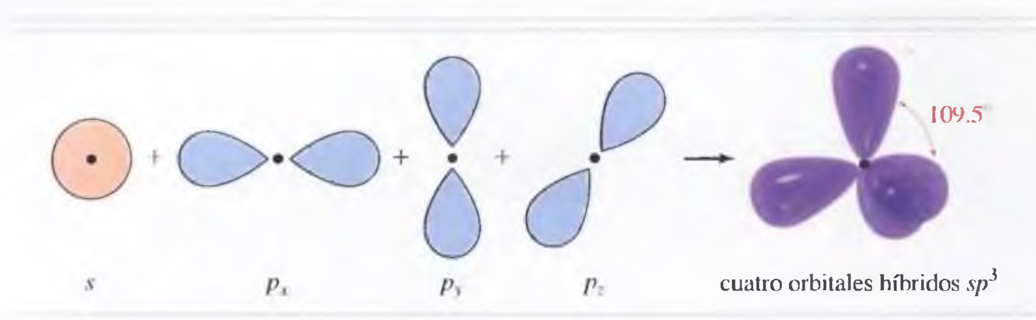
Los mejores orbitales enlazantes son aquellos que sitúan la mayor densidad electrónica en la región de enlace y hacen que los tres pares de electrones enlazantes estén lo más lejos posible unos de otros. La hibridación de un orbital *s* con dos orbitales *p* da lugar a tres orbitales híbridos sp^2 con ángulos de enlace de 120°. El solapamiento de estos orbitales con los orbitales 1*s* del hidrógeno da lugar a una molécula plana, trigonal (observe que los pequeños lóbulos de detrás de los orbitales híbridos han sido omitidos por claridad).



SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

El número de orbitales híbridos formados es siempre el mismo que el número total de orbitales puros *s* y *p* que se han hibridado.

Número de orbitales	Híbrido	Ángulo
2	*sp*	180°
3	sp^2	120°
4	sp^3	109.5°



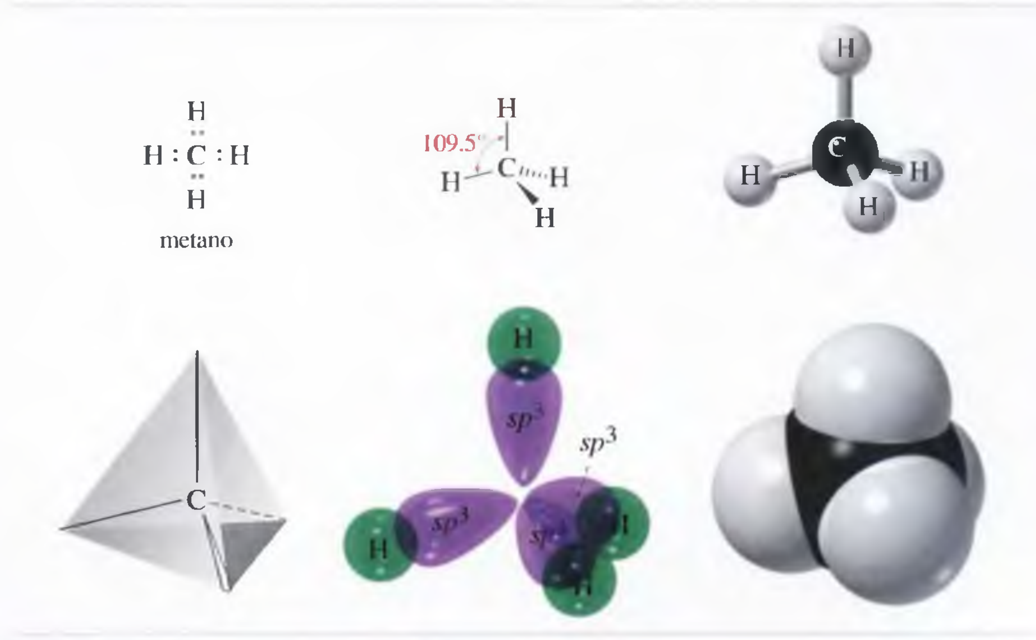
◀ **Figura 2.15**
La hibridación de un orbital *s* con los tres orbitales *p* da lugar a cuatro orbitales híbridos sp^3 con geometría tetraédrica y ángulos de enlace de 109.5°.

2.4C Orbitales híbridos sp^3

Muchos compuestos orgánicos contienen átomos de carbono que están enlazados a cuatro átomos. Cuando cuatro enlaces se orientan de tal forma que están lo más alejados que es posible, forman un tetraedro regular (ángulos de enlace de 109.5°), tal como se muestra en la Figura 2.15. Esta disposición **tetraédrica** se puede explicar a partir de la combinación del orbital *s* con los tres orbitales *p*, formándose cuatro orbitales que se conocen como **orbitales híbridos sp^3**. por estar formados por un orbital *s* y tres orbitales *p*.

El metano (CH_4) es el ejemplo más sencillo de hibridación sp^3 (Figura 2.16). La estructura de Lewis del metano tiene ocho electrones de valencia (cuatro del carbono y uno de cada hidrógeno), correspondiendo a cuatro enlaces sencillos C—H. La geometría tetraédrica separa estos enlaces con el mayor ángulo posible, 109.5°.

Las bacterias metanótrofas crecen utilizando metano como su única fuente de carbono. Podría ser posible aprovechar esta capacidad y producir varias sustancias químicas (como el metanol) a partir del metano o reducir los niveles de metano en la atmósfera. Se cree que los altos niveles de metano contribuyen al calentamiento global de la atmósfera.



◀ **Figura 2.16**
El metano tiene geometría tetraédrica, al usar cuatro orbitales híbridos sp^3 para formar enlaces sigma con los cuatro átomos de hidrógeno.

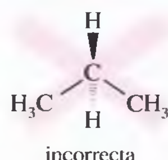
2.5 Representación de moléculas tridimensionales

Las Figuras 2.15 y 2.16 son más difíciles de dibujar que las figuras anteriores, ya que hay que representar objetos, que se encuentran en tres dimensiones, en una hoja de papel de dos dimensiones. El orbital p_z debería encontrarse dentro y fuera de la página, y el tetraedro debería ser tridimensional. En estos dibujos se utiliza la perspectiva y el observador ha de utilizar la imaginación para añadir la tercera dimensión.

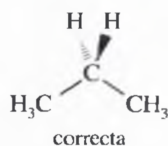
Usar la perspectiva es difícil cuando una molécula es grande y complicada. La química orgánica ha desarrollado una notación para simplificar los dibujos de tres dimensiones. Las cuñas de rayas paralelas (o las líneas de trazos discontinuos) indican enlaces que van hacia atrás, alejándose del observador. Los trazos en forma de cuña sólida indican enlaces que van hacia delante, hacia el observador. Las líneas rectas son enlaces que se encuentran en el plano de la página. Los trazos de rayas paralelas y en forma de cuña sólida muestran la perspectiva tridimensional en la segunda representación del metano de la Figura 2.16.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

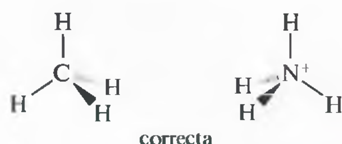
Cuando se quiera dar una perspectiva tridimensional, no hay que dibujar un nuevo enlace entre los dos enlaces situados en el plano del papel. Esa representación mostraría una geometría incorrecta.



incorrecta

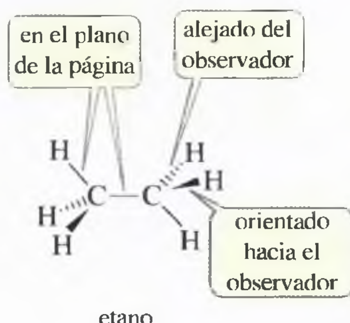


correcta

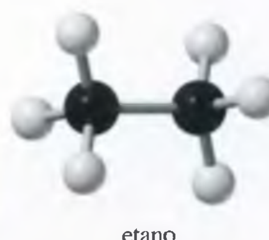


correcta

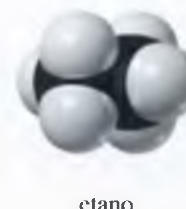
La estructura tridimensional del etano, C_2H_6, tiene la forma de dos tetraedros unidos. Cada átomo de carbono tiene hibridación sp^3, con cuatro enlaces sigma formados por los cuatro orbitales híbridos sp^3. Los trazos de rayas paralelas representan enlaces que se alejan del observador, los enlaces representados por cuñas se orientan hacia el observador y las otras líneas de enlace, rectas, están en el plano de la página. Todos los ángulos de enlace tienen un valor próximo a 109.5°.



etano



etano



etano

PROBLEMA 2.1

(a) Utilice modelos moleculares para construir el metano y compare el modelo con las estructuras anteriores.

(b) Construya un modelo del propano (C_3H_8), y dibuje este modelo usando trazos de rayas y cuñas para los enlaces que se alejan y se acercan al observador, respectivamente.

2.6 Reglas generales de la hibridación y de la geometría

Llegado este punto, se pueden considerar algunas reglas generales para determinar la hibridación de los orbitales y los ángulos de enlace de los átomos en las moléculas orgánicas. Después de establecer las reglas, se resolverán algunos problemas para enseñar cómo se usan.

Regla 1: los electrones enlazantes sigma y los pares solitarios ocupan orbitales híbridos. El número de orbitales híbridos en un átomo se computa sumando el número de enlaces sigma y el número de pares de electrones solitarios en un átomo.

Como el primer enlace con otro átomo siempre es sigma, el número de orbitales híbridos se puede computar sumando el número de pares solitarios y el número de átomos enlazados al átomo central.

Regla 2: use la hibridación y geometría que dé lugar a la mayor separación posible del número calculado de enlaces y pares solitarios.

Resumen de hibridación y geometría

Orbitales híbridos	Hibridación	Geometría	Ángulos de enlace aproximados
2	$s + p = sp$	lineal	180°
3	$s + p + p = sp^2$	trigonal	120°
4	$s + p + p + p = sp^3$	tetraédrica	109.5°

El número de orbitales híbridos obtenidos es igual al número de orbitales atómicos combinados. Los pares solitarios de electrones ocupan más espacio que los pares de electrones enlazantes, lo que hace que el enlace se comprima.

Regla 3: si dos o tres pares de electrones forman un enlace múltiple entre dos átomos, el primer enlace es un enlace sigma formado por un orbital híbrido. El

segundo enlace es un enlace pi, constituido por dos lóbulos situados por encima y por debajo del enlace sigma, formados a partir de dos orbitales *p*. El tercer enlace de un triple enlace es otro enlace pi, perpendicular al primer enlace pi (Figura 2.17).

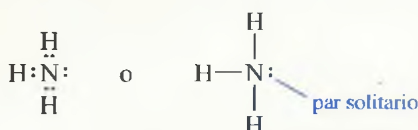
Los Problemas resueltos 2.4 a 2.8 muestran cómo utilizar estas reglas para predecir la hibridación y los ángulos de enlace en los compuestos orgánicos.

PROBLEMA RESUELTO 2.4

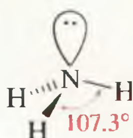
Prediga la hibridación del átomo de nitrógeno en el amoniaco, NH_3. Haga una representación de la estructura tridimensional del amoniaco y prediga los ángulos de enlace.

SOLUCIÓN

La hibridación depende del número de enlaces sigma más los pares solitarios. La estructura de Lewis aporta esta información.



En esta estructura, hay tres enlaces sigma y un par de electrones no enlazantes. Se requieren cuatro orbitales híbridos, lo que implica hibridación sp^3 y geometría tetraédrica alrededor del átomo de nitrógeno, con ángulos de enlace aproximadamente de 109.5°. La estructura resultante es parecida a la del metano, excepto en que uno de los orbitales híbridos sp^3 está ocupado por un par solitario de electrones.



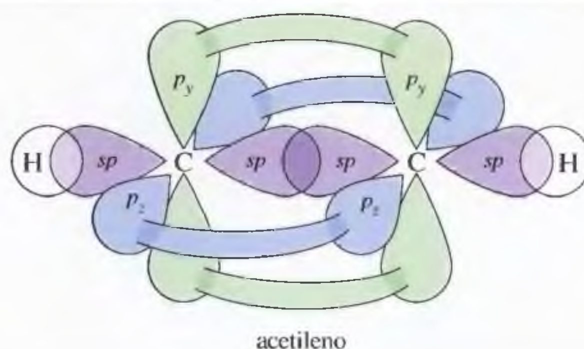
Observe que los ángulos de enlace en el amoniaco (107.3°) son ligeramente más pequeños que el ángulo de un tetraedro, 109.5°. Los electrones antienlazantes están más difusos que un par de electrones enlazantes y ocupan más espacio. El par solitario repele a los electrones de los enlaces N—H, comprimiendo el ángulo de enlace.

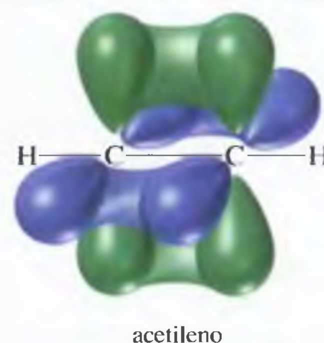
PROBLEMA 2.2

(a) Prediga la hibridación del átomo de oxígeno en el agua, H_2O. Represente su estructura tridimensional y explique por qué el ángulo de enlace es de 104.5°.

(b) Los mapas del potencial electrostático para el amoniaco y el agua se representan abajo. La estructura del amoniaco se muestra dentro de su MPE. Observe cómo el par solitario crea una región de alto potencial electrónico (rojo) y los hidrógenos están en regiones de potencial electrónico bajo (azul). Observe, así mismo, cómo la estructura tridimensional del agua se corresponde con su MPE.







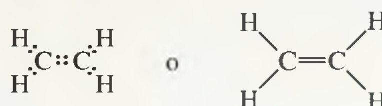
▶ Figura 2.17
Los átomos de carbono del acetileno tienen hibridación *sp*, con ángulos de enlace lineales (180°). El triple enlace contiene un enlace sigma y dos enlaces pi perpendiculares.

PROBLEMA RESUELTO 2.5

Prediga la hibridación, geometría y los ángulos de enlace para el etileno (C_2H_4).

SOLUCIÓN

La estructura de Lewis del etileno es:



Cada átomo de carbono tiene un octeto y hay un doble enlace entre los átomos de carbono. Cada carbono está enlazado a otros tres átomos (tres enlaces sigma) y no hay pares solitarios. Los átomos de carbono tienen hibridación sp^2 y los ángulos de enlace son trigonales: aproximadamente 120°. El doble enlace está formado de un enlace sigma resultante del solapamiento de dos orbítales atómicos híbridos sp^2, más un enlace pi formado por el solapamiento de los orbitales *p* sin hibridar que sobran en los átomos de carbono. Como el enlace pi requiere una disposición paralela de estos dos orbitales *p*, la molécula de etileno debe ser plana (Figura 2.18).

PROBLEMA 2.3

Prediga la hibridación, geometría y ángulos de enlace para los átomos centrales en:
(a) 2-buteno, $CH_3CH{=}CHCH_3$ **(b)** $CH_2{=}NCH_3$

PROBLEMA RESUELTO 2.6

Prediga la hibridación, geometría y ángulos de enlace para los átomos de carbono en el acetileno, C_2H_2.

SOLUCIÓN

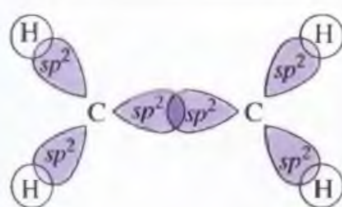
La estructura de Lewis del acetileno es:

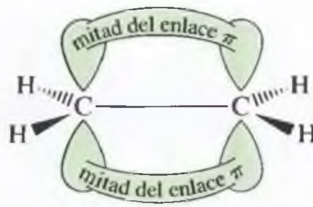


$$\mathrm{H{:}C{:}{:}{:}C{:}H} \quad \text{o} \quad \mathrm{H{-}C{\equiv}C{-}H}$$

Los dos átomos de carbono tienen octetos, pero cada carbono está enlazado a otros dos átomos, requiriendo dos enlaces sigma. No hay pares solitarios. Cada átomo de carbono tiene hibridación *sp* y geometría lineal (ángulos de enlace de 180°). Los orbitales híbridos *sp* se generan a partir del orbital *s* y del orbital p_x (el orbital *p* que se encuentra a lo largo de la línea que une los núcleos). Los orbitales p_y y los orbitales p_z están sin hibridar.

El **triple enlace** está compuesto por un enlace sigma, formado por el solapamiento de orbitales híbridos *sp* y dos enlaces pi. Un enlace pi se forma a partir del solapamiento de dos orbitales p_y (uno de cada carbono), y el otro a partir del solapamiento de dos orbitales p_z.







▲ **Figura 2.18**
Los átomos de carbono en el etileno tienen hibridación sp^2, con ángulos de enlace trigonales de aproximadamente 120°. Todos los átomos de carbono e hidrógeno están en el mismo plano.

PROBLEMA 2.4

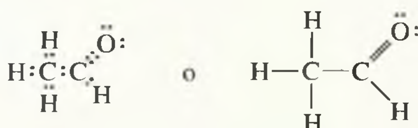
Prediga la hibridación, geometría y ángulos de enlace para los átomos de carbono y nitrógeno en el acetonitrilo ($CH_3—C≡N:$).

PROBLEMA RESUELTO 2.7

Prediga la hibridación, geometría y ángulos de enlace para los átomos de carbono y oxígeno en el acetaldehído (CH_3CHO).

SOLUCIÓN

La estructura de Lewis para el acetaldehído es:



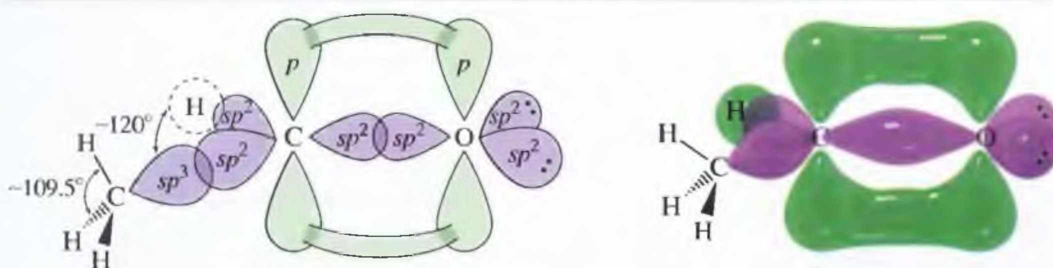
El átomo de oxígeno y los dos átomos de carbono tienen octetos de electrones. El átomo de carbono del grupo CH_3 forma un enlace sigma con los cuatro átomos, por lo que su hibridación es sp^3 (tetraédrica). El carbono del grupo C═O está enlazado a tres átomos (no a pares solitarios), por lo que su hibridación es sp^2 y sus ángulos de enlace son aproximadamente de 120°.

El átomo de oxígeno tiene hibridación sp^2 porque está enlazado a un solo átomo (carbono) y tiene dos pares solitarios, requiriendo un total de tres orbitales híbridos. Experimentalmente no se pueden medir los ángulos que forman los pares solitarios del oxígeno, por lo tanto, es imposible confirmar con estas premisas si el átomo de oxígeno tiene hibridación sp^2.

El doble enlace entre el carbono y el oxígeno se parece al doble enlace en el etileno. Hay un enlace sigma formado por el solapamiento de los orbitales híbridos sp^2 y un enlace pi formado por el solapamiento de los orbitales *p* sin hibridar del carbono y del oxígeno (Figura 2.19).

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Comience representando una estructura de Lewis correcta y utilice orbitales híbridos para generar los enlaces *sigma* y ubicar los pares solitarios. Utilice enlaces pi entre orbitales *p* sin hibridar para el segundo y el tercer enlace de un doble y triple enlace.



▲ **Figura 2.19**
El carbono del CH_3 del acetaldehído tiene hibridación sp^3, con ángulos de enlace tetraédricos de aproximadamente 109.5°. El carbono del grupo carbonilo (C═O) tiene hibridación sp^2, con ángulos de enlace en torno a 120°. El átomo de oxígeno probablemente tenga hibridación sp^2, pero no podemos medir ningún ángulo de enlace para verificar esta predicción.

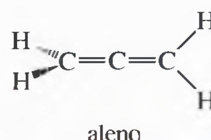
PROBLEMA 2.5

(1) Represente la estructura de Lewis para cada uno de los siguientes compuestos.
(2) Nombre el tipo de hibridación, la geometría y los ángulos de enlace de cualquier átomo que no sea el hidrógeno.
(3) Dibuje una representación tridimensional de las estructuras, usando líneas y cuñas.

(a) CO_2 **(b)** $CH_3—O—CH_3$ **(c)** $(CH_3)_3N$
(d) HCOOH **(e)** HCN **(f)** $CH_3CH═CH_2$
(g) ozono (O_3), enlace OOO

PROBLEMA 2.6

El aleno, $CH_2═C═CH_2$, tiene la estructura mostrada más abajo. Explique por qué la disposición de los enlaces en el aleno es tal que requiere que los dos grupos $═CH_2$ de los extremos formen un ángulo recto.



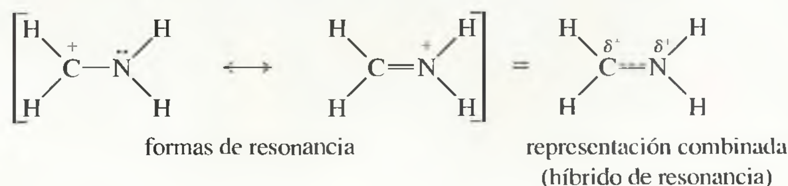
aleno

PROBLEMA RESUELTO 2.8

En el Capítulo 1 se consideró la estructura electrónica de $[CH_2NH_2]^+$. Prediga su hibridación, geometría y ángulos de enlace.

SOLUCIÓN

La cuestión es difícil. Este ión tiene dos formas de resonancia importantes:



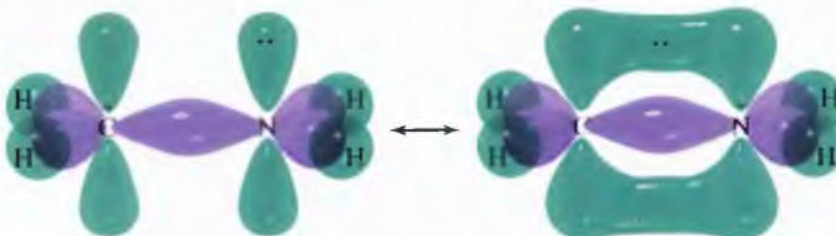
Cuando la resonancia está implicada, las diferentes formas de resonancia pueden sugerir diferentes hibridaciones y ángulos de enlace. No obstante, sólo pueden estar deslocalizados los electrones. La molécula sólo puede tener unos ángulos de enlace fijos, que deben ser compatibles con todas las formas de resonancia importantes. Si se mira cualquiera de las formas de resonancia del $[CH_2NH_2]^+$, se puede predecir una hibridación sp^2 (ángulos de enlace de 120°) para el átomo de carbono; sin embargo, la primera forma de resonancia sugiere hibridación sp^3 para el nitrógeno (ángulos de enlace de 109°), mientras que la segunda sugiere hibridación sp^2 (ángulos de enlace de 120°). ¿Cuál es la correcta?

Los experimentos muestran que los ángulos de enlace en el carbono y el nitrógeno son de aproximadamente 120°, lo que implica hibridación sp^2. El nitrógeno no puede tener hibridación sp^3 porque ha de tener un orbital p sin hibridar disponible para formar el enlace pi en la segunda forma de resonancia. En la primera forma de resonancia, mostrada más abajo, se ubica el par solitario en un orbital p sin hibridar.

En general, las estructuras estabilizadas por resonancia tienen ángulos de enlace coherentes con el mayor número de enlaces pi posibles para cada átomo; esto es, con orbitales p sin hibridar disponibles para todos los enlaces pi que se muestren en cualquier forma de resonancia importante.

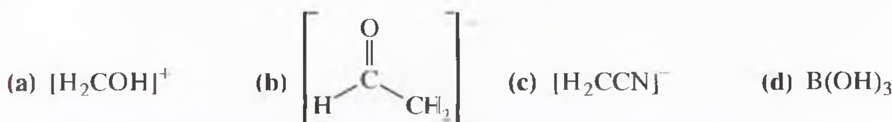
SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Para predecir la hibridación y la geometría de un átomo en un híbrido de resonancia, considere la forma de resonancia que tenga el mayor número de enlaces pi involucrando a ese átomo.



PROBLEMA 2.7

(1) Represente las formas de resonancia importantes para cada compuesto.
(2) Nombre la hibridación y los ángulos de enlace para todos los átomos que no sean de hidrógeno.
(3) Utilice una representación tridimensional para mostrar dónde se encuentran los electrones en cada forma de resonancia.



2.7 Rotación de enlaces

Algunos enlaces rotan fácilmente, pero otros no. Cuando se mira una estructura, se deben reconocer los enlaces que pueden rotar y los que no. Si un enlace rota fácilmente, cada molécula adopta diferentes disposiciones angulares para sus átomos, manteniendo su conectividad, pero si un enlace no puede rotar (fácilmente), las diferentes disposiciones angulares pueden corresponder a compuestos distintos (isómeros), con diferentes propiedades.

2.7A Rotación de enlaces sencillos

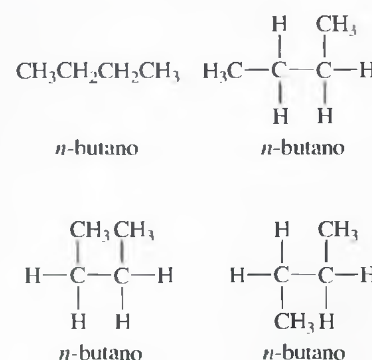
En el etano ($CH_3—CH_3$) los dos átomos de carbono tienen hibridación sp^3, tetraédrica. El etano se parece a dos moléculas de metano a las que se ha quitado un átomo de hidrógeno (para formar un grupo metilo) y que se han unido gracias al solapamiento de sus orbitales sp^3 (Figura 2.20).

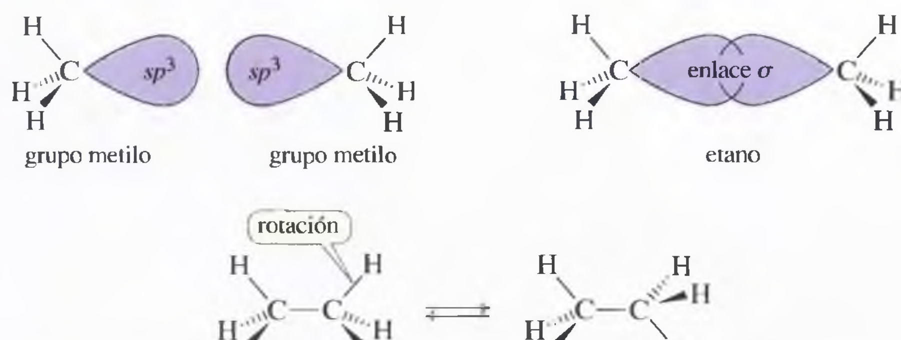
Para el etano se pueden dibujar muchas estructuras, que difieren sólo en la orientación de un grupo metilo respecto al otro. Tales estructuras, que se pueden interconvertir mediante rotación alrededor de un enlace sencillo, se llaman *conformaciones*. En la Figura 2.20 se muestran dos conformaciones del etano, de entre el número infinito de conformaciones que pueden existir. Construye la molécula del etano usando modelos moleculares y gira el enlace C—C central para conseguir estas dos conformaciones.

¿Cuál de esas estructuras del etano es la «correcta»? ¿Están los dos grupos metilo alineados de forma que sus enlaces C—H se disponen de forma paralela (*eclipsados*), o están *alternados*, como en el dibujo de la derecha? La respuesta es que ambas estructuras, y todas las estructuras intermedias, son estructuras correctas para el etano y que la molécula real del etano rota en torno al enlace C—C central, pasando a través de todas esas conformaciones. Los dos átomos de carbono están enlazados mediante el solapamiento de dos de sus orbitales sp^3, formando un enlace sigma a lo largo de la línea que une ambos carbonos. Este enlace sigma puede girar sin destruir el solapamiento lineal de los dos orbitales sp^3. No importa cómo se mueva uno de los grupos metilo, su orbital sp^3 mantiene el solapamiento con el orbital sp^3 del otro átomo de carbono.

SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

Las representaciones de moléculas que se pueden interconvertir mediante rotación en torno a enlaces sencillos generalmente corresponden al mismo compuesto; por ejemplo, todas las representaciones siguientes corresponden al *n*-butano:

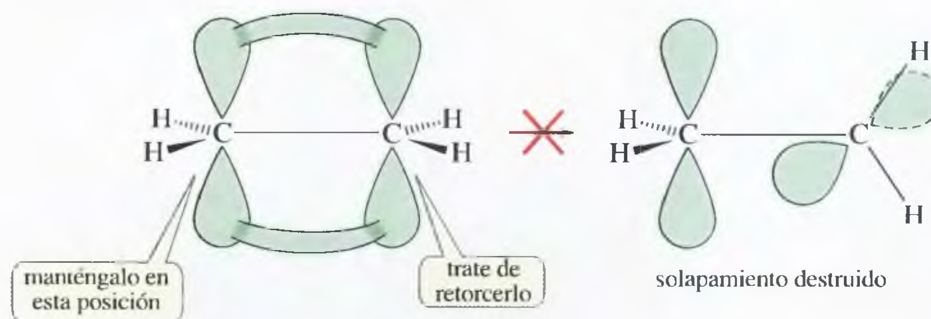




◀ Figura 2.20
El etano está formado por dos grupos metilo enlazados mediante el solapamiento de sus orbitales híbridos sp^3. Estos grupos metilo pueden rotar uno respecto al otro.

2.7B Rigidez de los enlaces dobles

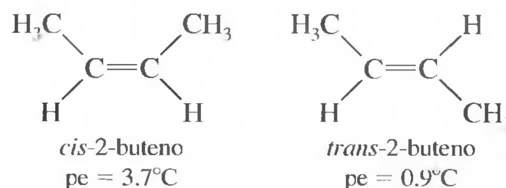
No todos los enlaces permiten una rotación libre. La molécula del etileno, por ejemplo, es bastante rígida. En el etileno, el doble enlace entre los dos grupos CH_2 consta de un enlace sigma y un enlace pi. Cuando se gira uno de los dos grupos CH_2, el enlace sigma no se ve afectado, pero el enlace pi pierde su solapamiento. Los dos orbitales *p* no pueden solaparse cuando los dos extremos de la molécula forman un ángulo recto ya que, como consecuencia, el enlace pi se rompería.



Se puede hacer la siguiente generalización:

La rotación de los enlaces sencillos está permitida, pero los dobles enlaces son rígidos, y no se pueden girar o retorcer.

Como los dobles enlaces son rígidos, se pueden separar y aislar compuestos que difieran sólo en la disposición de los sustituyentes en un doble enlace. Por ejemplo, el doble enlace en el 2-buteno (CH_3—CH═CH—CH_3) impide que los dos extremos de la molécula roten. Son posibles dos compuestos diferentes y los dos tienen propiedades físicas diferentes.



La molécula que tiene los grupos metilo en el mismo lado del doble enlace recibe el nombre de *cis*-2-buteno y la que tiene los grupos metilo en lados opuestos, *trans*-2-buteno. De estas moléculas se hablará más tarde en la Sección 2.8B.

PROBLEMA 2.8

Dos compuestos tienen la fórmula CH_3—CH═N—CH_3.
(a) Represente la estructura de Lewis para esta molécula y establezca la hibridación de cada átomo de carbono y del nitrógeno.
(b) ¿A qué dos compuestos corresponde esta fórmula?
(c) Explique por qué sólo hay un compuesto conocido con la fórmula $(CH_3)_2CNCH_3$.

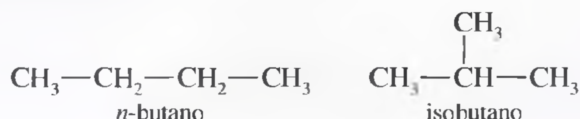
2.8 Isomería

Los **isómeros** son compuestos diferentes con la misma fórmula molecular. En los compuestos orgánicos hay varias formas de isomería, de las que se hablará con detalle en el Capítulo 5 («Estereoquímica»). De momento, se necesita reconocer las dos clases de isómeros: isómeros constitucionales y estereoisómeros.

2.8A Isomería constitucional

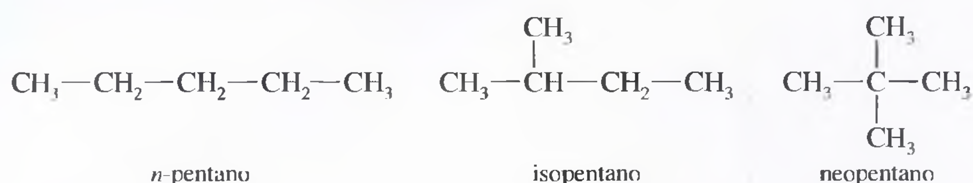
Los **isómeros constitucionales** son isómeros que difieren en su secuencia de enlaces, es decir, en su conectividad o forma en que están conectados sus átomos. Como ejemplo,

veamos el butano. Si se os pide representar una fórmula estructural para el C_4H_{10}, cualquiera de las siguientes son correctas:



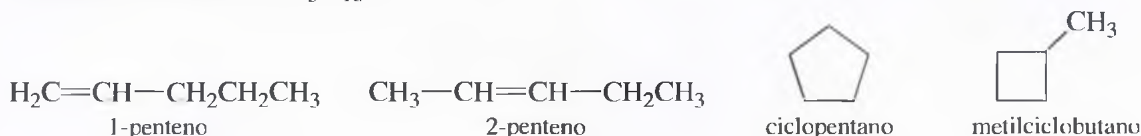
Estos dos compuestos son isómeros ya que tienen la misma fórmula molecular. Son isómeros constitucionales, ya que sus átomos están conectados de forma diferente. El primer compuesto (*n*-butano o butano «normal») tiene sus cuatro átomos de carbono en una cadena lineal. El segundo compuesto («isobutano» o isómero del butano) tiene una estructura ramificada con la cadena más larga de tres átomos de carbono y un grupo metilo como cadena lateral.

Hay tres isómeros constitucionales del pentano (C_5H_{12}), que reciben los nombres de *n*-pentano, isopentano y neopentano. El número de isómeros aumenta rápidamente a medida que aumenta el número de átomos de carbono.



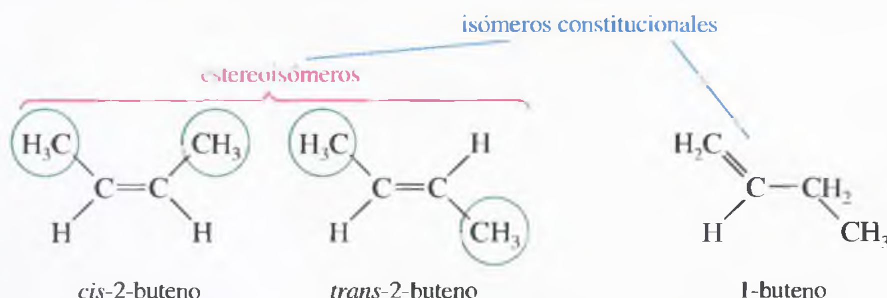
SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS
Los isómeros constitucionales difieren en el orden en que sus átomos están enlazados.

Hay otro tipo de isómeros constitucionales que no se diferencian en el tipo de ramificaciones de sus cadenas de carbono, sino en la posición de un enlace doble u otro grupo, o bien se distinguen por poseer un anillo o cualquier otra característica diferencial. Observa cómo todos los isómeros constitucionales siguientes difieren en cómo se unen unos átomos a otros (comprueba el número de hidrógenos enlazados a cada carbono). Estos compuestos no son isómeros de los pentanos representados anteriormente, ya que su fórmula molecular es diferente (C_5H_{10}).



2.8B Estereoisómeros[1]

Los **estereoisómeros** son isómeros que sólo se diferencian en la orientación de sus átomos en el espacio. No obstante, sus átomos están enlazados en el mismo orden. Por ejemplo, el *cis*- y *trans*-2-buteno tienen las mismas conexiones de enlace, por lo que no son isómeros constitucionales. Son estereoisómeros porque sólo se diferencian en la orientación espacial de los grupos que van unidos al doble enlace. El isómero *cis* tiene los dos grupos metilo en el mismo lado del doble enlace y el isómero *trans* los tiene en lados opuestos. Por otra parte, el 1-buteno es un isómero constitucional del *cis*- y *trans*-2-buteno.



SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS
Grupos similares en el mismo lado del doble enlace: *cis*.
Grupos similares en lados opuestos del doble enlace: *trans*.

[1] *Nota de los traductores:* la notación *cis, trans* aplicable a la isomería geométrica de los dobles enlaces está en desuso, actualmente se utiliza la notación *E*/*Z* (*véanse* pp. 279-280). Los descriptores estereoquímicos *cis, trans* se utilizan actualmente sólo para indicar la posición relativa de los sustituyentes en compuestos cíclicos disustituidos.

Los estereoisómeros pueden tener efectos terapéuticos muy diferentes. La quinina, producto natural aislado de la corteza del árbol de la quina (*Cinchona officinalis*), fue el primer compuesto conocido utilizado para tratar la malaria. La quinidina, un estereoisómero de la quinina, se utiliza para tratar arritmias cardiacas.

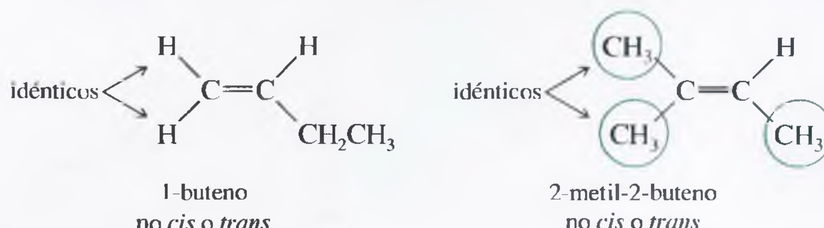
Los isómeros *cis* y *trans* son sólo uno de los varios tipos de estereoisómeros que existen. El estudio de la estructura y de la química de los estereoisómeros se conoce como **estereoquímica**. La estereoquímica se verá a lo largo del estudio de la química orgánica; el Capítulo 5 se dedica por completo a este campo.

Los **isómeros *cis-trans*** también se conocen como **isómeros geométricos** porque difieren en la disposición geométrica de los grupos sustituyentes en el doble enlace. El isómero *cis* siempre tiene los grupos iguales en el mismo lado del doble enlace y el isómero *trans* tiene los grupos iguales en lados opuestos del doble enlace.

Para que haya isomería *cis-trans*, tiene que haber dos grupos diferentes en cada extremo del doble enlace. Si se invierten sus posiciones no se forma un compuesto diferente. De forma similar, el 2-metil-2-buteno tiene dos grupos metilo idénticos en un extremo del doble enlace. Si se invierten los grupos metilo no se forma un compuesto diferente.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

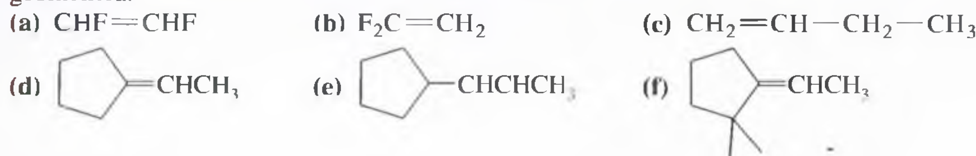
La presencia de grupos idénticos en uno de los carbonos que forma parte del doble enlace implica que no haya isomería *cis-trans*.



PROBLEMA 2.9

¿Cuál de los compuestos siguientes tiene isomería *cis-trans*? Represente los isómeros *cis* y *trans* de los compuestos que tengan isomería geométrica.

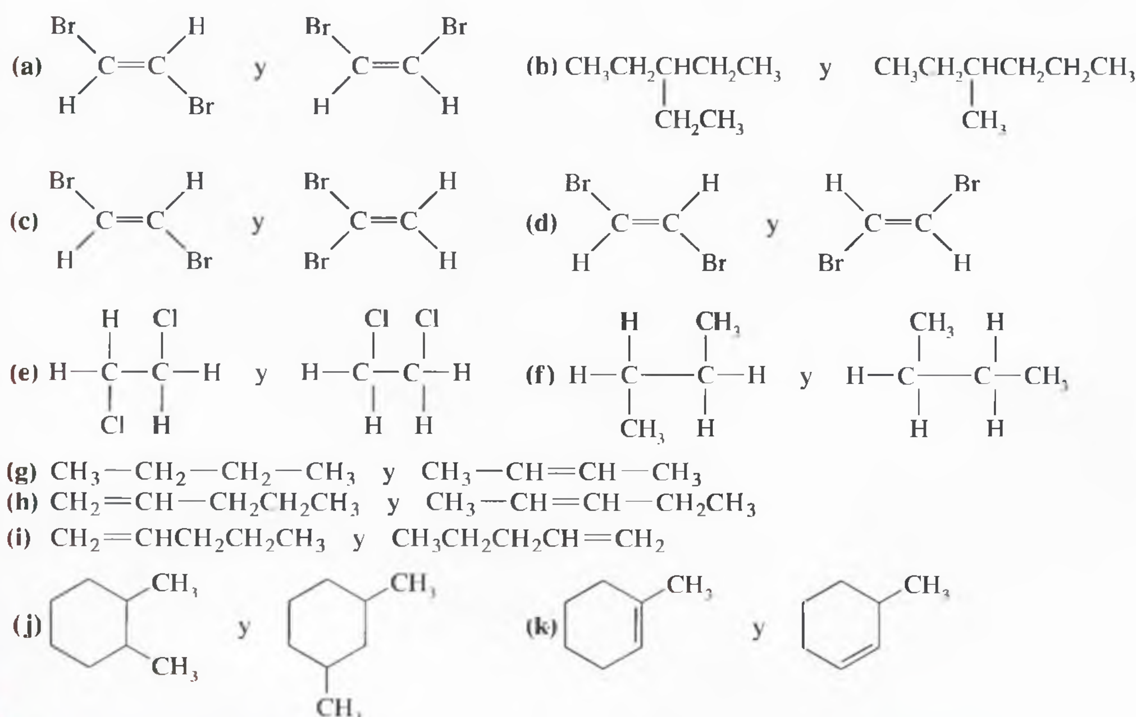
(a) CHF=CHF (b) $F_2C{=}CH_2$ (c) $CH_2{=}CH{-}CH_2{-}CH_3$



PROBLEMA 2.10

Establezca la relación que hay entre los pares de estructuras siguientes. Las posibles relaciones son las siguientes:

(1) mismo compuesto (2) isómeros constitucionales
(3) isómeros *cis-trans* (4) no isómeros (fórmula molecular diferente)

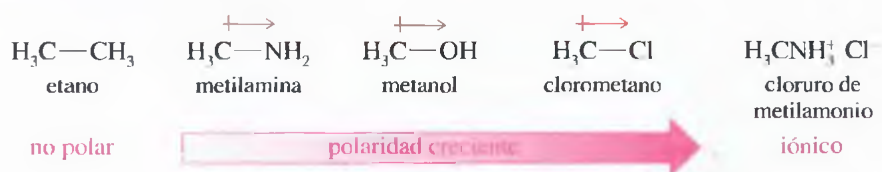


2.9 Polaridad de enlaces y moléculas

En la Sección 1.6 se revisó el concepto de enlace covalente polar entre átomos con electronegatividades diferentes. Ahora ya estamos preparados para combinar este concepto con la geometría molecular para estudiar la polaridad de moléculas completas.

2.9A Momentos dipolares de los enlaces

Existen enlaces con polaridad muy variada. Así, podemos encontrar desde enlaces covalentes no polares y enlaces covalentes polares, hasta enlaces totalmente iónicos. En los ejemplos siguientes, el etano tiene un enlace covalente no polar C—C. La metilamina, el metanol y el clorometano tienen enlaces covalentes cada vez más polares (C—N, C—O, y C—Cl). El cloruro de metilamonio ($CH_3NH_3^+$ Cl^-) tiene un enlace iónico entre el ión metilamonio y el ión cloruro.



La polaridad de un enlace individual se mide por el **momento dipolar del enlace**, μ, definido como:

$$\mu = \delta \times d$$

donde δ es la cantidad de carga en cada extremo del dipolo y d es la distancia entre las cargas.

La unidad de los momentos dipolares se expresa en **debyes** (D), donde 1 debye = 3.34×10^{-30} culombios × metro. Si un protón y un electrón (de carga 1.60×10^{-19} culombios) estuvieran a una distancia de 1 Å (1 angstrom = 10^{-10} metros), el momento dipolar sería:

$$\mu = (1.60 \times 10^{-19} \text{ culombios}) \times (10^{-10} \text{ metros}) = 1.60 \times 10^{-29} \text{ culombio} \times \text{metro}$$

Expresado en debyes,

$$\mu = \frac{1.60 \times 10^{-29}\ \text{C} \cdot \text{m}}{3.34 \times 10^{-30}\ \text{C} \cdot \text{m/D}} = 4.8\ \text{D}$$

Se puede utilizar una sencilla regla:

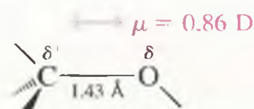
μ (en debyes) = 4.8 × δ (carga del electrón) × d (en angstroms)

Los momentos dipolares se miden experimentalmente y se pueden usar para calcular otros datos tales como longitudes de enlace y separaciones de carga.

PROBLEMA RESUELTO 2.9

Calcule la separación de carga para el enlace sencillo C—O con una longitud de enlace de 1.43 Å y un momento dipolar de 0.86 D.

SOLUCIÓN



Usando la fórmula para el momento dipolar, se obtendrá

$$0.86\,\text{D} = 4.8 \times \delta \times 1.43\,\text{Å}$$

$$\delta = 0.125\,\text{e}$$

La cantidad de separación de cargas δ es de aproximadamente 0.125 veces la carga del electrón, por lo que aproximadamente el átomo de carbono tiene un octavo de una carga positiva y el átomo de oxígeno un octavo de una carga negativa.

PROBLEMA 2.11

Un enlace típico C—Cl tiene un momento dipolar de aproximadamente 1.56 D y una longitud de enlace de aproximadamente 1.81 Å. Calcule la carga en el dipolo de dicho enlace.

PROBLEMA 2.12

El doble enlace C═O tiene un momento dipolar aproximado de 2.4 D y una longitud de enlace aproximada de 1.21 Å.

(a) Calcule la carga del dipolo de dicho enlace.

(b) Utilice dicha información para evaluar la importancia relativa de los dos contribuyentes de resonancia siguientes:



Los momentos dipolares de enlace en los compuestos orgánicos varían desde cero, en los enlaces simétricos, hasta 3.6 D para el triple enlace C≡N:, que es muy polar. La Tabla 2.1 muestra momentos dipolares para algunos de los enlaces más comunes de las moléculas orgánicas. Observe que el extremo positivo de la flecha corresponde al extremo del dipolo menos electronegativo (carga positiva parcial).

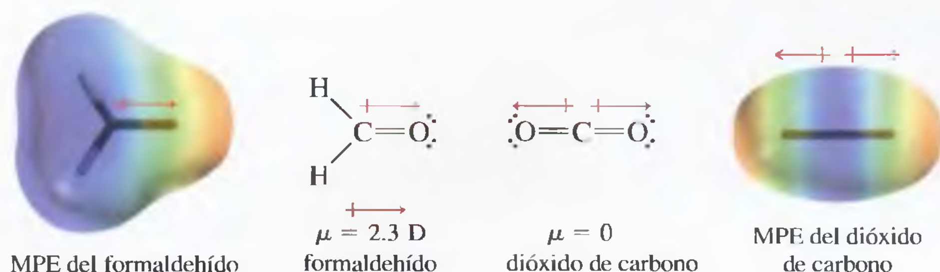
2.9B Momentos dipolares moleculares

Un **momento dipolar molecular** es el momento dipolar de toda la molécula. Es un buen indicador de la polaridad total de la molécula. Los momentos dipolares moleculares se pueden medir directamente, al contrario que los momentos dipolares de enlace, que deben ser estimados comparando varios compuestos. El valor del momento dipolar molecular es igual a la suma *vectorial* de los momentos dipolares de los enlaces individuales. Este vector suma refleja la magnitud y la dirección de cada uno de los momentos dipolares de enlace individuales.

Por ejemplo, el formaldehído tiene un enlace C═O fuertemente polar, mientras que el dióxido de carbono tiene dos. Se podría esperar que el CO_2 tuviese un momento dipolar mayor, pero su momento dipolar es cero. La simetría de la molécula del dióxido de carbono explica este resultado sorprendente. Las estructuras del formaldehído y del dióxido de carbono se muestran en la página siguiente, junto con sus mapas de potencial electrostático.

TABLA 2.1 Momentos de enlace (en debyes) para algunos enlaces covalentes frecuentes

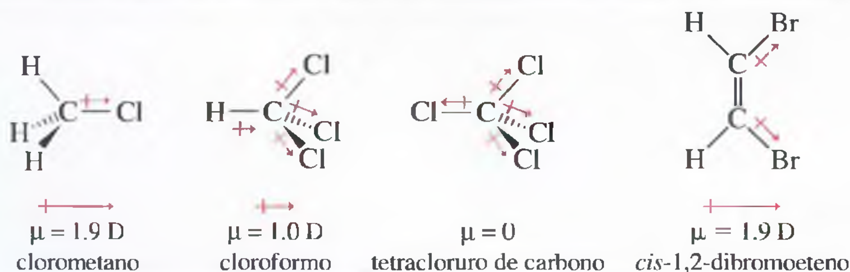
Enlace	Momento dipolar, μ	Enlace	Momento dipolar, μ
C—N	0.22 D	H—C	0.3 D
C—O	0.86 D	H—N	1.31 D
C—F	1.51 D	H—O	1.53 D
C—Cl	1.56 D	C═O	2.4 D
C—Br	1.48 D	C≡N	3.6 D
C—I	1.29 D		



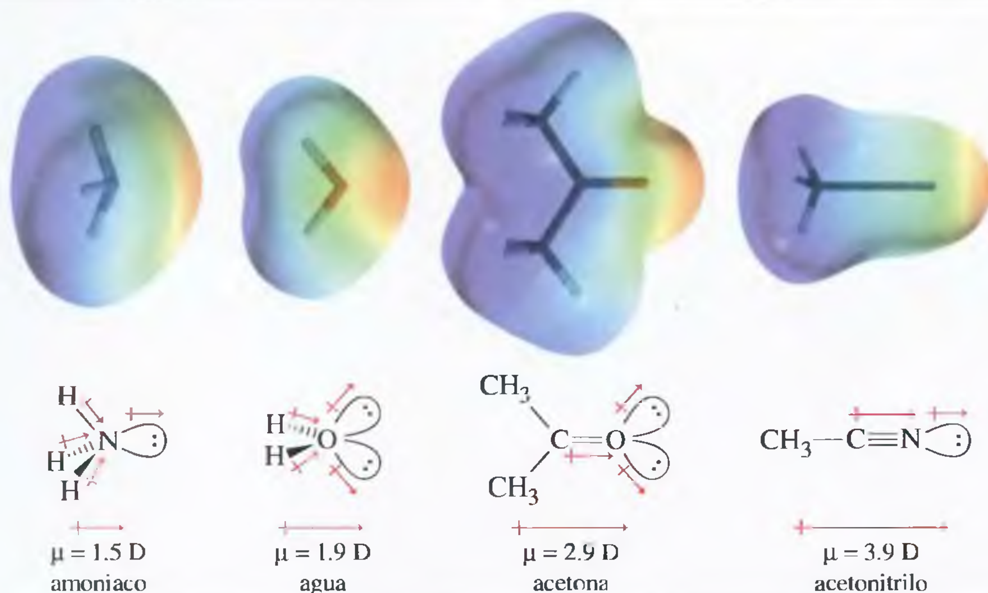
Los mapas de potencial electrostático del formaldehído y del CO_2 muestran los momentos dipolares de enlace, en color rojo los extremos negativos y en color azul los extremos positivos de los dipolos. En el dióxido de carbono los momentos dipolares de enlace están orientados en sentidos opuestos, por lo que se cancelan uno a otro.

La Figura 2.21 muestra algunos ejemplos de los momentos dipolares moleculares. Observe que el momento dipolar de los enlaces C—H es pequeño, por lo que con frecuencia a los enlaces C—H se les considera prácticamente no polares. Observe también que la simetría tetraédrica del CCl_4 hace que los cuatro enlaces C—Cl ocupen posiciones que dan lugar a que los momentos dipolares se cancelen. Una cancelación parcial de los momentos dipolares de enlace explica por qué el $CHCl_3$, con tres enlaces C—Cl, tiene un momento dipolar molecular más pequeño que el CH_3Cl, con sólo un enlace C—Cl.

Los pares solitarios de electrones contribuyen a los momentos dipolares de enlaces y moléculas. Cada par solitario corresponde a una separación de cargas, de forma que el núcleo tiene una carga positiva parcial balanceada por la carga negativa del par solitario. La Figura 2.22 muestra cuatro moléculas con pares solitarios y grandes momentos dipolares. Observe cómo los pares solitarios contribuyen a los momentos dipolares elevados, especialmente en los enlaces C=O y C≡N. Observe también cómo los mapas de



◀ **Figura 2.21**
Un momento dipolar molecular es el vector suma de los momentos dipolares de los enlaces individuales.

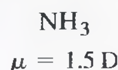


◀ **Figura 2.22**
La presencia de pares solitarios puede tener gran efecto en los momentos dipolares moleculares.

potencial electrostático muestran áreas rojas (potencial negativo alto) en las regiones ricas en electrones de los pares solitarios.

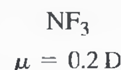
PROBLEMA 2.13

El enlace N—F es más polar que el enlace N—H, pero el NF_3 tiene un *momento* dipolar más pequeño que el NH_3. Explique este curioso resultado.



NH_3

$\mu = 1.5$ D



NF_3

$\mu = 0.2$ D

PROBLEMA 2.14

Para cada uno de los siguientes compuestos:

(1) Dibuje la estructura.
(2) Muestre cómo contribuyen los momentos dipolares de enlace (y los pares de electrones no enlazantes) al momento dipolar molecular.
(3) Prediga si los compuestos tienen un momento dipolar grande (>1 D), pequeño o nulo.

(a) CH_2Cl_2 (b) CH_3F (c) CF_4 (d) CH_3OH
(e) O_3 (f) HCN (g) CH_3CHO (h) $H_2C{=}NH$
(i) $(CH_3)_3N$ (j) $CH_2{=}CHCl$ (k) BF_3 (l) $BeCl_2$
(m) NH_4^+

PROBLEMA 2.15

Se conocen dos isómeros del 1,2-dicloroeteno. Uno tiene un momento dipolar de 2.4 D y el otro tiene un momento dipolar cero. Represente los dos isómeros y explique por qué uno de ellos tiene un momento dipolar cero.



CHCl=CHCl

1,2-dicloroeteno

2.10 Atracciones y repulsiones intermoleculares

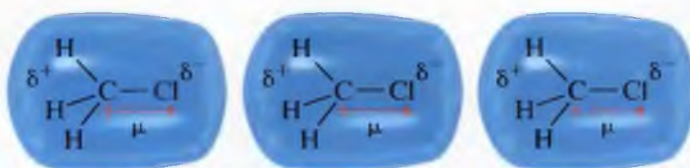
Cuando se aproximan dos moléculas, se atraen o se repelen una a la otra. Esta interacción puede ser descrita de forma sencilla en el caso de átomos (como los de los gases nobles) o de moléculas sencillas (como el H_2 o el Cl_2). En general, las fuerzas son atractivas hasta que las moléculas están tan cercanas que se produce una intersección de sus radios atómicos. Cuando esto ocurre, la pequeña fuerza de atracción inicial rápidamente se convierte en una gran fuerza repulsiva y las moléculas «se repelen» una a la otra. Con moléculas orgánicas complicadas, estas fuerzas de atracción y repulsión son más difíciles de predecir. En este caso y a pesar de la complejidad, todavía se puede conocer la naturaleza de las fuerzas (atractivas o repulsivas) y se puede saber cómo afectan a las propiedades físicas de los compuestos orgánicos.

Las atracciones entre las moléculas son particularmente importantes en los sólidos y líquidos. En esas fases «condensadas», las moléculas están continuamente en contacto unas con otras. Los valores de los puntos de fusión, de ebullición y de la solubilidad de los compuestos orgánicos son consecuencia de los efectos de esas fuerzas. Principalmente hay tres clases de fuerzas de atracción que hacen que las moléculas se asocien en los sólidos y líquidos: las interacciones dipolo-dipolo de las moléculas polares, las fuerzas de London que afectan a todas las moléculas y los «enlaces por puentes de hidrógeno» que unen a aquellas moléculas que tienen grupos como —OH o —NH.

2.10A Fuerzas dipolo-dipolo

La mayoría de las moléculas tienen momentos dipolares permanentes como resultado de sus enlaces polares. Cada momento dipolar molecular tiene un extremo positivo y un extremo negativo. La disposición más estable es aquella en la que el extremo positivo de un dipolo está próximo al extremo negativo de otro. Cuando se acercan dos extremos negativos o dos extremos positivos, se repelen. Pueden girarse y orientarse para formar una unión (polo positivo)-(polo negativo) más estable. No obstante, las **fuerzas dipolo-dipolo** generalmente son fuerzas intermoleculares de atracción, formándose por la atracción de los extremos positivo y negativo de los dipolos de moléculas polares. La Figura 2.23 muestra

atracción (común)



simbolizado por



repulsión (no común)



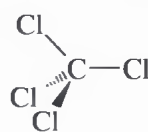
◀ Figura 2.23
Las interacciones dipolo-dipolo son el resultado de la aproximación de dos moléculas polares. Si sus extremos positivo y negativo se acercan, la interacción es atractiva. Si se acercan dos extremos negativos o dos extremos positivos, la interacción es repulsiva. En un líquido o en un sólido, las moléculas están orientadas de tal forma que el extremo positivo del dipolo se aproxima al extremo negativo del dipolo de una molécula vecina y la fuerza resultante es de atracción.

las orientaciones de atracción y repulsión de moléculas polares, utilizando el clorometano como ejemplo.

Las moléculas polares están orientadas predominantemente de tal forma que el polo positivo de una molécula se aproxima al polo negativo de otra. Ésta es la disposición de más baja energía y la fuerza resultante total es de atracción. Esta atracción puede desaparecer cuando el líquido se evapora. Por todo lo antedicho, los calores de vaporización son grandes y los puntos de ebullición altos en los compuestos muy polares.

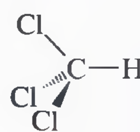
2.10B Fuerza de dispersión de London

El tetracloruro de carbono (CCl_4) tiene un momento dipolar nulo y, sin embargo, su punto de ebullición es más alto que el del cloroformo ($\mu = 1.0$ D). Por lo tanto, debe de haber alguna clase de fuerza, diferente a las fuerzas de atracción dipolo-dipolo, que mantenga a las moléculas de tetracloruro de carbono unidas.



$\mu = 0$

tetracloruro de carbono, pe = 77°C



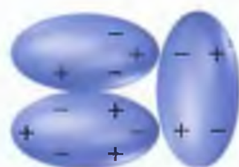
$\mu = 1.0$ D

cloroformo, pe = 62°C

En las moléculas no polares como el tetracloruro de carbono, la fuerza de atracción principal es la **fuerza de dispersión de London**, una de las **fuerzas de van der Waals** (Figura 2.24). La fuerza de London se origina a partir de momentos dipolares temporales



distribución al azar de los dipolos temporales cuando las moléculas están separadas



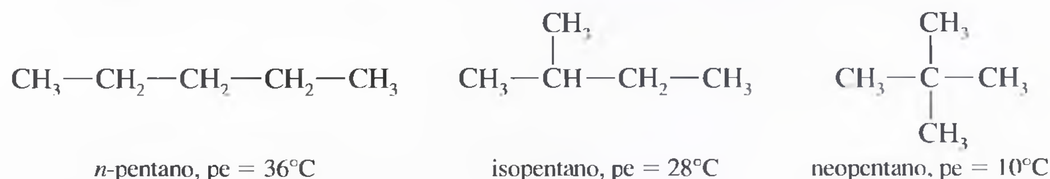
dipolos temporales complementarios cuando las moléculas están en contacto

◀ Figura 2.24
Las fuerzas de dispersión de London se forman debido a la atracción de dipolos temporales complementarios.

que son inducidos en una molécula por las moléculas próximas. A pesar de que el tetracloruro de carbono no tiene momento dipolar permanente, los electrones no siempre están distribuidos de la misma forma. Se induce un pequeño momento dipolar temporal cuando una molécula se aproxima a otra molécula en la que los electrones están ligeramente desplazados de una disposición simétrica. Al aproximarse las moléculas, los electrones se desplazan ligeramente, dando lugar a una interacción dipolo-dipolo de atracción.

Estos dipolos temporales duran sólo una fracción de segundo y cambian constantemente; al estar correlacionados, su fuerza total es de atracción. Esta fuerza de atracción depende de la proximidad de la superficie de contacto de dos moléculas, por lo que es prácticamente proporcional al área de la superficie molecular. El tetracloruro de carbono tiene un área de superficie molecular mayor que el del cloroformo (un átomo de cloro es más grande que un átomo de hidrógeno), por lo que las atracciones intermoleculares de van der Waals entre las moléculas de tetracloruro de carbono son más fuertes que las que hay entre las moléculas de cloroformo.

Se pueden ver los efectos de las fuerzas de London en la variación de los valores de los puntos de ebullición de los hidrocarburos saturados. Si se comparan los puntos de ebullición de varios isómeros diferentes, los isómeros con áreas superficiales mayores (y con mayor posibilidad de sufrir atracción por fuerzas de London) tienen puntos de ebullición más altos. Debajo se dan los puntos de ebullición de tres isómeros de fórmula molecular C_5H_{12}. El isómero de cadena larga (*n*-pentano) es el que tiene mayor área superficial y el punto de ebullición más alto. A medida que las ramificaciones de la cadena aumentan, las moléculas se hacen más esféricas y su área superficial disminuye. El isómero que tiene más ramificaciones (neopentano) tiene el área superficial más pequeña y el punto de ebullición más bajo.

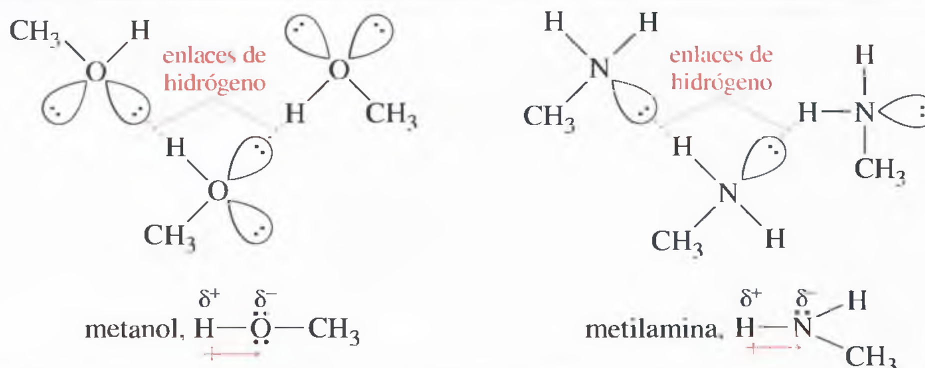


n-pentano, pe = 36°C isopentano, pe = 28°C neopentano, pe = 10°C

2.10C Enlace de hidrógeno

El **enlace de hidrógeno** (o enlace por puentes de hidrógeno) no es un enlace propiamente dicho, es una atracción dipolo-dipolo particularmente fuerte. Un átomo de hidrógeno puede participar en un enlace de hidrógeno si va unido a átomos como: oxígeno, nitrógeno o flúor. Los compuestos orgánicos no contienen enlaces H—F, por lo que se considera que sólo habrá enlaces de hidrógeno entre moléculas que contengan grupos N—H y O—H (Figura 2.25).

Los enlaces O—H y N—H están fuertemente polarizados, quedando el átomo de hidrógeno con una carga positiva parcial. Este hidrógeno electrofílico (de los enlaces O—H y N—H) tiene una afinidad fuerte por los electrones no enlazantes y forma uniones intermoleculares con los electrones no enlazantes de los átomos de oxígeno y nitrógeno de las moléculas vecinas.



▶ **Figura 2.25**
El enlace de hidrógeno es una atracción intermolecular fuerte entre un átomo de hidrógeno electrofílico O—H o N—H, y un par de electrones no enlazantes.

A pesar de que el enlace de hidrógeno es una forma fuerte de atracción intermolecular, es más débil que un enlace covalente normal C—H, N—H u O—H. Para romper un enlace de hidrógeno aproximadamente se requieren 5 kcal/mol (20 kJ/mol), respecto a las 100 kcal/mol (alrededor de 400 kJ/mol) que se requieren para romper un enlace C—H, N—H u O—H.

El enlace de hidrógeno tiene gran influencia en las propiedades físicas de los compuestos orgánicos, tal como se muestra en los puntos de ebullición del etanol (alcohol etílico) y del dimetil éter, dos isómeros constitucionales de fórmula molecular C_2H_6O:



etanol, pe = 78°C

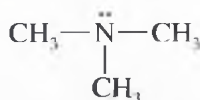


dimetil éter, pe = −25°C

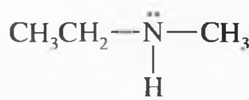
El enlace de hidrógeno también es esencial para la integridad estructural de muchas moléculas biológicas. Por ejemplo, la estructura de doble hélice del DNA se mantiene, en parte, gracias a los enlaces de hidrógeno entre las bases: la adenina se empareja con la timina y la guanina se empareja con la citosina. La Figura 23.25 muestra este emparejamiento de las bases.

Estos dos isómeros tienen el mismo tamaño y la misma masa molecular. Los alcoholes como el etanol tienen grupos O—H, por lo que forman enlaces de hidrógeno. El dimetil éter no tiene grupos O—H, por lo que no puede formar enlaces de hidrógeno. Como resultado de la formación de estos enlaces de hidrógeno, el etanol tiene un punto de ebullición superior en más de 100°C al del dimetil éter.

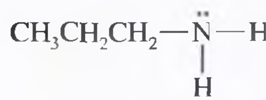
El efecto del enlace de hidrógeno del grupo N—H en los puntos de ebullición se puede ver en los isómeros de fórmula C_3H_9N mostrados a continuación. La trimetilamina no tiene grupos N—H, por lo que no puede formar enlaces de hidrógeno. La etilmetilamina tiene un grupo N—H, por lo que el enlace de hidrógeno hace que su punto de ebullición sea de unos 34°C superior al de la trimetilamina. La propilamina, con un grupo NH_2, puede formar aún más enlaces de hidrógeno, por lo que su punto de ebullición será el que tenga un valor más alto de los tres isómeros citados.



trimetilamina, pe = 3.5°C



etilmetilamina, pe = 37°C



propilamina, pe = 49°C

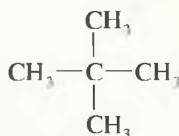
Los alcoholes forman enlaces de hidrógeno más fuertes que las aminas, probablemente porque el oxígeno es más electronegativo que el nitrógeno. Esto es, el enlace O—H está mucho más polarizado que el enlace N—H. Este efecto se muestra en los puntos de ebullición anteriores, con más de 100°C de diferencia entre los puntos de ebullición del etanol y el dimetil éter, comparado con una diferencia de 34°C entre la etilmetilamina y la trimetilamina.

PROBLEMA 2.16

Represente el enlace de hidrógeno que tiene lugar entre:
(a) dos moléculas de etanol
(b) dos moléculas de propilamina

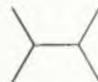
PROBLEMA RESUELTO 2.10

Ordene los compuestos siguientes según un orden creciente de sus puntos de ebullición. Explique las razones por las que se ha elegido este orden.



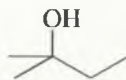
neopentano


n-hexano


2,3-dimetilbutano



1-pentanol



2-metil-2-butanol

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Para predecir valores relativos de puntos de ebullición, busque diferencias en:
1. Enlaces de hidrógeno.
2. Masa molecular y área superficial.
3. Momentos dipolares.

SOLUCIÓN

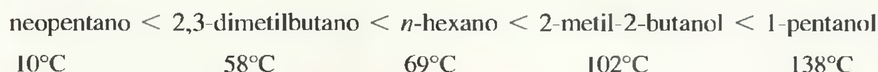
Para predecir valores relativos de puntos de ebullición, se deberían buscar diferencias en: (1) enlaces de hidrógeno, (2) masa molecular y área superficial, y (3) momentos dipolares. Excepto el neopentano, estos compuestos tienen masas moleculares similares. El neopentano es el más ligero y tiene una estructura esférica compacta que minimiza las atracciones de van der Waals. El neopentano es el compuesto con punto de ebullición más bajo.

Tanto el *n*-hexano como el 2,3-dimetilbutano no tienen enlaces de hidrógeno, por lo que sus puntos de ebullición irán a continuación. Como el 2,3-dimetilbutano está más ramificado (y tiene un área superficial más pequeña) que el *n*-hexano, el 2,3-dimetilbutano tendrá un punto de ebullición más bajo que el *n*-hexano. Por lo tanto, el orden será:



neopentano < 2,3-dimetilbutano < *n*-hexano < el resto

Los dos compuestos restantes tienen enlaces de hidrógeno y el 1-pentanol tiene más área superficial, por lo que las fuerzas de van der Waals pueden ser más intensas. Así, el 1-pentanol debería ser el compuesto de punto de ebullición más alto. Se puede asignar el orden siguiente:



neopentano <	2,3-dimetilbutano <	*n*-hexano <	2-metil-2-butanol <	1-pentanol
10°C	58°C	69°C	102°C	138°C

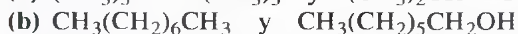
Se dan los verdaderos puntos de ebullición para mostrar que la suposición es correcta.

PROBLEMA 2.17

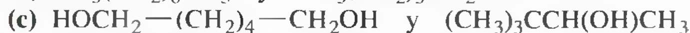
De los pares de compuestos siguientes, rodee con un círculo aquellos que crea que tienen un punto de ebullición más alto. Razone la respuesta.



(a) $(CH_3)_3C{-}C(CH_3)_3$ y $(CH_3)_2CH{-}CH_2CH_2{-}CH(CH_3)_2$



(b) $CH_3(CH_2)_6CH_3$ y $CH_3(CH_2)_5CH_2OH$

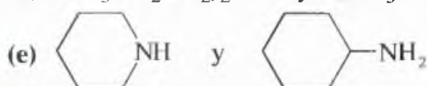


(c) $HOCH_2{-}(CH_2)_4{-}CH_2OH$ y $(CH_3)_3CCH(OH)CH_3$



(d) $(CH_3CH_2CH_2)_2NH$ y $(CH_3CH_2)_3N$

(e)



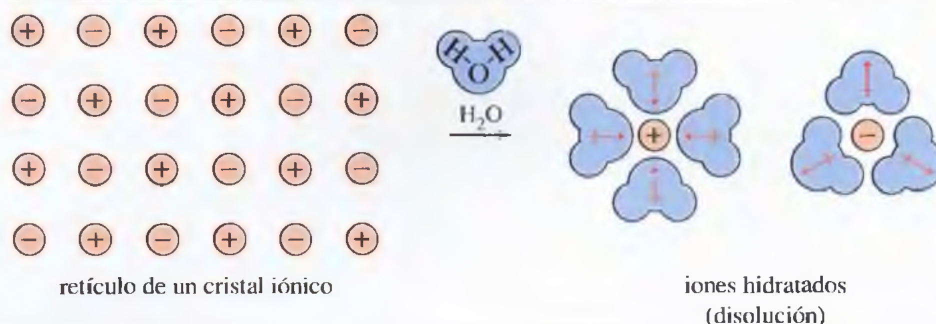
2.11 Efecto de la polaridad en la solubilidad

Además de afectar a los puntos de ebullición y de fusión, las fuerzas intermoleculares determinan las propiedades de solubilidad de los compuestos orgánicos. La regla general es que *el semejante disuelve al semejante*. Las sustancias polares se disuelven en disolventes polares y las sustancias no polares se disuelven en disolventes no polares. Ahora se hablará de las razones que dan lugar a esta regla y después se irá aplicando esta regla de solubilidad a lo largo de los capítulos posteriores, según se vayan discutiendo la solubilidad y las propiedades como disolventes de los compuestos orgánicos.

Se considerarán cuatro casos diferentes: (1) un soluto polar con un disolvente polar, (2) un soluto polar con un disolvente no polar, (3) un soluto no polar con un disolvente no polar, y (4) un soluto no polar con un disolvente polar. Se utilizarán cloruro de sodio y agua como ejemplos de soluto y disolvente polares, respectivamente, y «cera» de parafina y gasolina como ejemplos de soluto y disolvente no polares.

Soluto polar en disolvente polar (se disuelve) Cuando se piensa en cloruro de sodio disuelto en agua, parece obvio que los iones de carga opuesta se separen unos de otros. Se requiere una gran cantidad de energía para separar esos iones. Un disolvente polar (como el agua) puede separar los iones, ya que los *solvata* (Figura 2.26). Si el agua es el disolvente, el proceso de solvatación se conoce como *hidratación*. A medida que la sal se disuelve, las moléculas de agua rodean cada ión, orientando el extremo apropiado del dipolo del agua al ion. En el caso del ión positivo (sodio), se aproxima el átomo de oxígeno de la molécula de agua. Los átomos de hidrógeno de las moléculas de agua se aproximan a los iones negativos (cloruro).

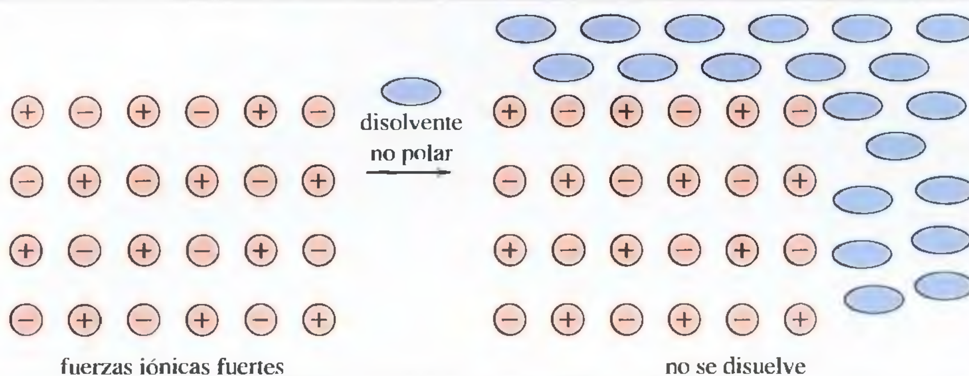
Como las moléculas de agua son fuertemente polares, se libera una gran cantidad de energía cuando los iones sodio y cloruro se hidratan. Esta energía es casi suficiente para vencer la energía reticular del cristal. El proceso de disolución de la sal está favorecido,



◀ **Figura 2.26**
La hidratación de los iones sodio y cloruro por moléculas de agua vence la energía reticular del cloruro de sodio. La sal se disuelve.

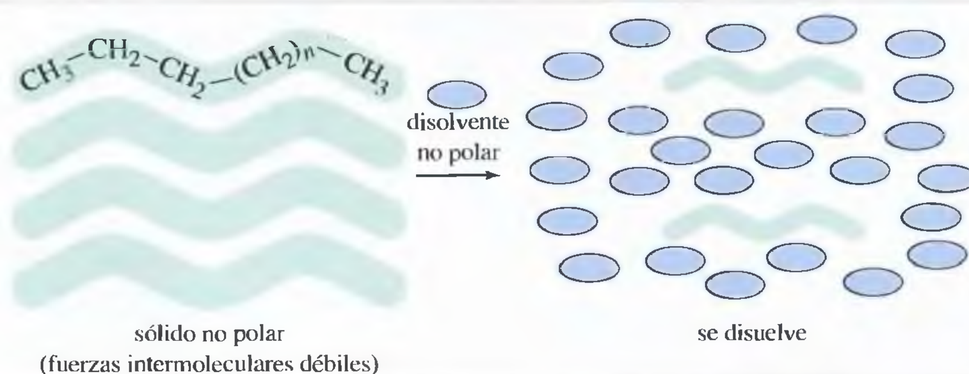
en parte, por el aumento de entropía que tiene lugar gracias al aumento de desorden (distribución al azar) o de libertad de movimiento de los iones durante la disolución.

Soluto polar en disolvente no polar (no se disuelve) Si se intenta disolver cloruro de sodio con un disolvente no polar como trementina o gasolina, se observa que no se disuelve (Figura 2.27). Las moléculas no polares de estos disolventes no solvatan con fuerza a los iones y no pueden vencer las grandes energías reticulares del cristal de la sal. Éste es el caso en el que las atracciones entre los iones en la estructura cristalina del sólido son mucho más grandes que las atracciones ejercidas por el disolvente.

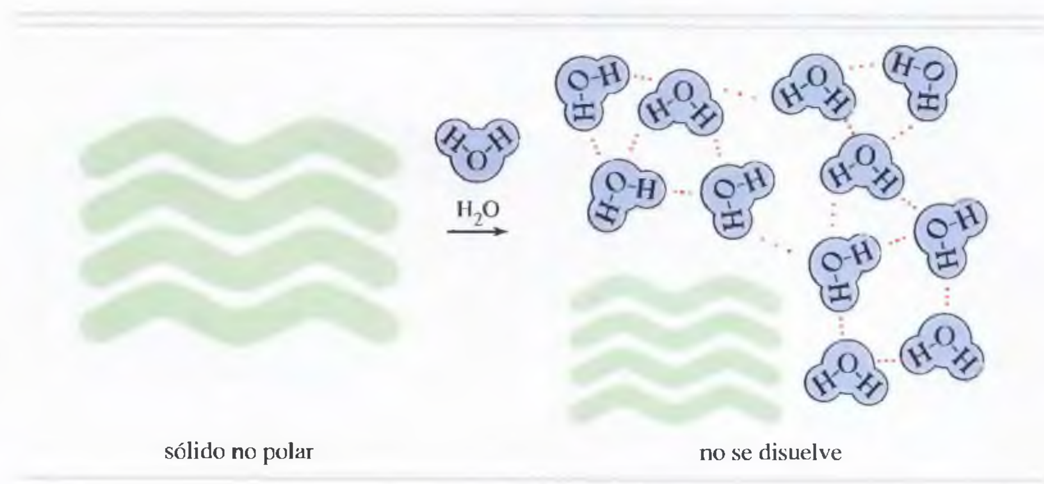


◀ **Figura 2.27**
Las atracciones «intermoleculares» de las sustancias polares son más fuertes que las atracciones ejercidas por moléculas de disolventes no polares. Es decir, una sustancia polar no se disuelve en un disolvente no polar.

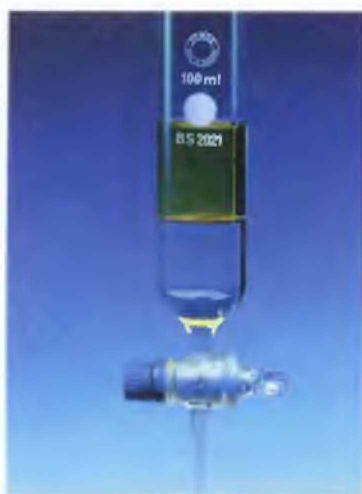
Soluto no polar en disolvente no polar (se disuelve) La «cera» de parafina se disuelve en gasolina. Tanto la parafina como la gasolina son mezclas de hidrocarburos no polares (Figura 2.28). Las moléculas de una sustancia no polar (parafina) se atraen débilmente unas a otras y estas atracciones de van der Waals son vencidas fácilmente por las atracciones de van der Waals ejercidas por el disolvente. A pesar de que el cambio de energía es pequeño cuando una sustancia no polar se disuelve en un disolvente no polar, hay un gran aumento de entropía.



◀ **Figura 2.28**
Las atracciones intermoleculares débiles de una sustancia no polar son vencidas por las atracciones débiles ejercidas por un disolvente no polar. La sustancia no polar se disuelve.



▶ **Figura 2.29**
Para que una molécula no polar se disolviera en agua debería romper los enlaces de hidrógeno entre las moléculas de agua, por lo tanto. las sustancias no polares no se disuelven en agua.

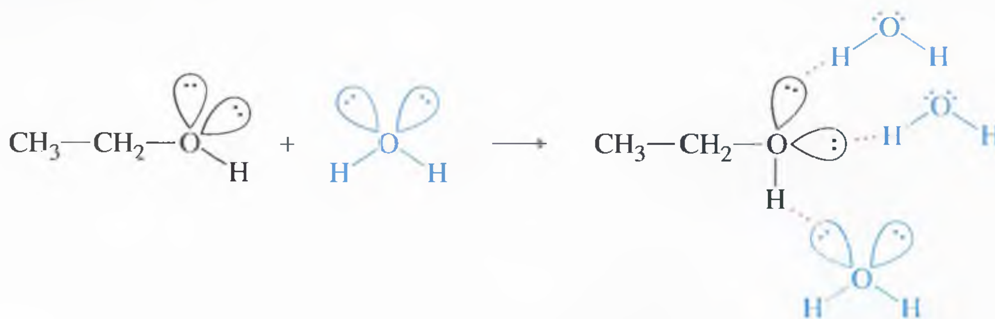


El aceite de motor y el agua no se mezclan porque las moléculas de aceite no polares no pueden desplazar las fuertes atracciones intermoleculares entre las moléculas de agua.

Soluto no polar en disolvente polar (no se disuelve) Cualquiera que haga conservas caseras sabe que un sólido no polar como la parafina no se disuelve en un disolvente polar como el agua. ¿Por qué no? Las moléculas no polares sólo se atraen débilmente unas a otras y se requiere poca energía para separarlas. El problema es que las moléculas de agua se atraen fuertemente unas a otras mediante enlaces de hidrógeno. Si una molécula de parafina no polar se disolviera, tendría que desplazar algunos de esos enlaces de hidrógeno y apenas se liberaría energía por la solvatación de la molécula no polar. En efecto, la existencia de los enlaces de hidrógeno en las moléculas de agua *excluye* a las moléculas de parafina (Figura 2.29).

Las Figuras 2.26 a 2.29 muestran por qué el dicho «semejante disuelve a semejante» generalmente es verdad. Las sustancias polares se disuelven en disolventes polares y las sustancias no polares se disuelven en disolventes no polares. Esta regla general también se aplica a la mezcla de líquidos. Cualquiera sabe que el agua y la gasolina (o el aceite) no se mezclan. La gasolina y el aceite son compuestos no polares y, por lo tanto, se mezclan entre sí. No se disuelven en agua porque tendrían que romper los enlaces de hidrógeno de las moléculas de agua y no tienen capacidad para ello.

El etanol es una molécula polar y se mezcla con agua, esto es, se mezcla fácilmente con agua en todas las proporciones. El etanol tiene un grupo O—H que forma enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua. Cuando el etanol se disuelve en agua, forma nuevos enlaces de hidrógeno etanol-agua que reemplazan a los enlaces de hidrógeno agua-agua, los cuales se rompen:



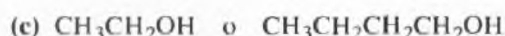
La mayoría de las vitaminas tienen grupos cargados, que las hacen solubles en agua. Como consecuencia, se eliminan rápidamente y generalmente no son tóxicas. Las vitaminas A y D, sin embargo, son no polares y se almacenan en el tejido graso del cuerpo, que también es no polar, por lo tanto, estas dos vitaminas son potencialmente tóxicas en grandes dosis.

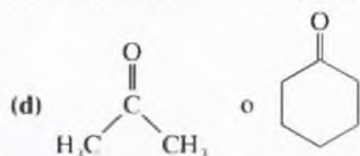
En la Sección 2.12 se verán muchas clases de compuestos orgánicos con una amplia variedad de «grupos funcionales». A medida que se vayan viendo nuevos compuestos, se debería mirar si las moléculas son polares o no polares, y si son capaces de formar enlaces de hidrógeno.

PROBLEMA 2.18

De cada par de sustancias, rodee con un círculo aquella que sea más soluble en agua.

(a) $CH_3CH_2OCH_2CH_3$ o $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$
(b) $CH_3CH_2NHCH_3$ o $CH_3CH_2CH_2CH_3$





2.12 Hidrocarburos

En los capítulos posteriores, se estudiarán diferentes tipos de compuestos orgánicos. Los tipos de compuestos se describen brevemente aquí para poder reconocerlos a medida que vayan apareciendo. Para conseguir este propósito, los compuestos orgánicos se dividirán en tres clases: (1) hidrocarburos, (2) compuestos oxigenados, y (3) compuestos nitrogenados.

Los hidrocarburos son sustancias que están formadas sólo de carbono e hidrógeno. Las principales clases de hidrocarburos son los alcanos, los alquenos, los alquinos y los hidrocarburos aromáticos.

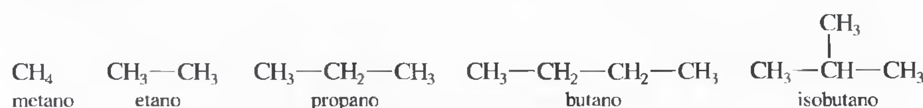
2.12A Alcanos

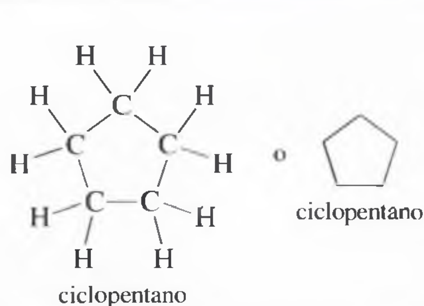
Los **alcanos** son hidrocarburos que sólo contienen enlaces sencillos. Para nombrar un alcano generalmente se utiliza el sufijo *-ano* y un prefijo que indica el número de átomos de carbono. La Tabla 2.2 muestra los prefijos de los nombres y cómo se corresponden con el número de átomos de carbono.

Los cicloalcanos son una clase especial de hidrocarburos que forman anillos. La Figura 2.30 muestra algunos ejemplos de cicloalcanos.

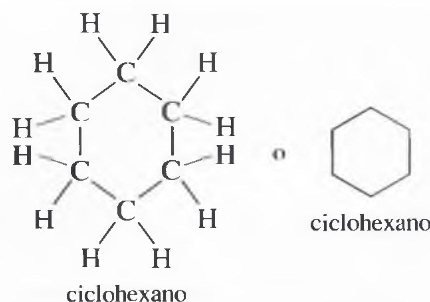
TABLA 2.2 Correspondencia de prefijos y número de átomos de carbono

Nombre de alcano	Número de carbonos	Nombre de alcano	Número de carbonos
*meth*ano	1	*hex*ano	6
*et*ano	2	*hept*ano	7
*prop*ano	3	*oct*ano	8
*but*ano	4	*non*ano	9
*pent*ano	5	*dec*ano	10



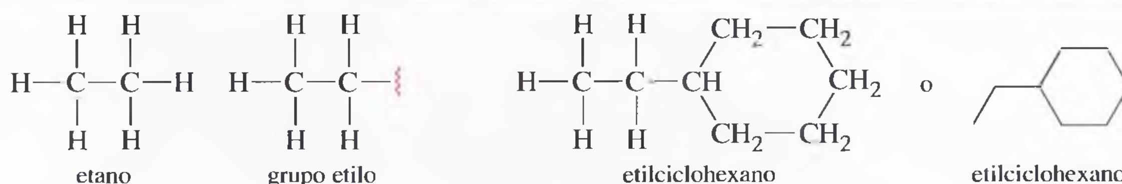


o ciclopentano



o ciclohexano

◀ **Figura 2.30**
Los cicloalcanos son alcanos con forma de anillo.



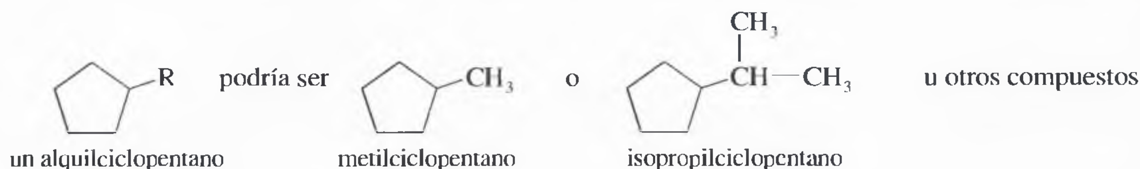
▲ **Figura 2.31**
Los grupos alquilo se nombran como los alcanos de los que derivan, pero sustituyendo el sufijo *-ano* por *-ilo*.

Los alcanos son los componentes principales de los gases que se utilizan como combustibles (gas natural y gas licuado del petróleo), de la gasolina, del aceite de motor, del fuel oil y de la «cera» de parafina. Aparte de las reacciones de combustión, los alcanos son muy poco reactivos. De hecho, cuando una molécula contiene una parte hidrocarbonada (alquílica) y otra de naturaleza no alquílica, a menudo no se tiene en cuenta la parte alquílica ya que generalmente no interviene en la reactividad de la molécula.

Los alcanos son poco reactivos ya que no tienen **grupos funcionales**, que suelen ser los responsables de que una sustancia reaccione. Los grupos funcionales tales como los dobles enlaces, grupos hidroxilo o átomos de halógenos son los centros reactivos de la molécula. La mayoría de los compuestos orgánicos se caracterizan y se clasifican atendiendo a los grupos funcionales que contienen.

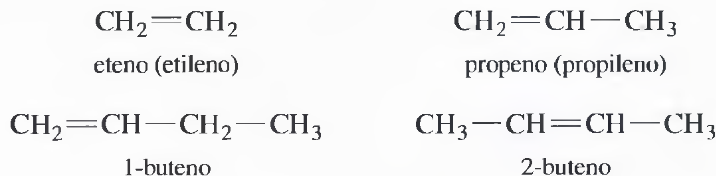
Una molécula con un grupo funcional se puede representar como dicho grupo funcional unido a un *grupo alquilo*. Un **grupo alquilo** es una parte de la molécula de un alcano, a la que se ha quitado un hidrógeno para permitir el enlace con el grupo funcional. La Figura 2.31 muestra cómo se nombra un grupo alquilo, usando como ejemplo un cicloalcano sustituido.

A menudo interesa sólo la estructura de la parte reactiva de la molécula. En estos casos, se suele utilizar el símbolo R para indicar el sustituyente. El grupo R simplemente es un grupo alquilo. Se supone que la naturaleza exacta del grupo R no es importante.

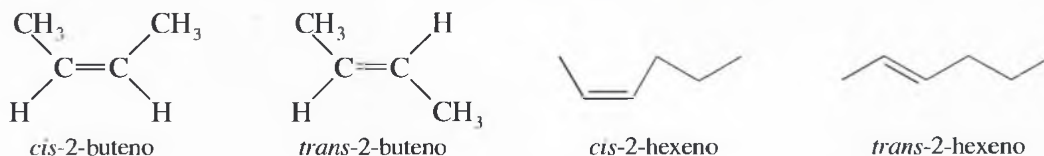


2.12B Alquenos

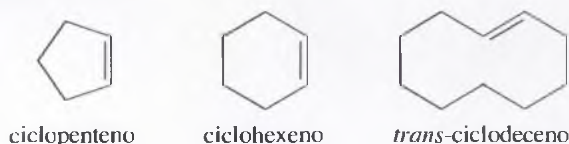
Los **alquenos** son hidrocarburos que contienen enlaces dobles carbono-carbono. El doble enlace carbono-carbono es la parte más reactiva de un alqueno, por lo que se dice que el doble enlace es el *grupo funcional* del alqueno. Los alquenos se nombran utilizando el sufijo *-eno*, como se muestra en los ejemplos siguientes:



Los dobles enlaces carbono-carbono no pueden rotar y muchos alquenos muestran isomería geométrica (*cis-trans*) (Secciones 2.7B y 2.8B). Los ejemplos siguientes son isómeros *cis-trans* de algunos alquenos sencillos:



Los cicloalquenos también son hidrocarburos muy comunes. A menos que el anillo sea muy grande, los cicloalquenos adoptan siempre la disposición *cis* y el término *cis* se suele omitir del nombre. En un anillo grande, puede existir un enlace doble con disposición *trans*, dando lugar a un *trans*-cicloalqueno.



ciclopenteno ciclohexeno *trans*-ciclodeceno

2.12C Alquinos

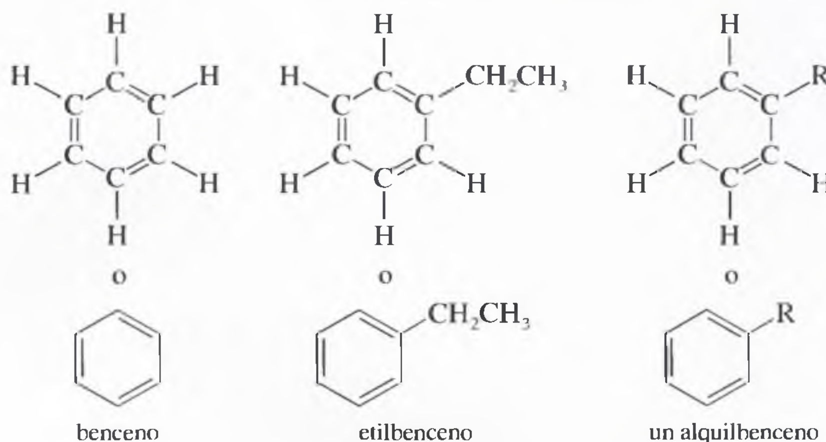
Los **alquinos** son hidrocarburos que tienen como grupo funcional triples enlaces carbono-carbono. Para nombrar los alquinos generalmente se utiliza el sufijo *-ino*, aunque algunos de los nombres comerciales (*acetileno*, por ejemplo) no siguen esta regla. El triple enlace es lineal, por lo que en los alquinos no hay posibilidad de isomería geométrica (*cis-trans*).



En un alquino, cuatro átomos han de estar en línea recta. Estos cuatro átomos colineales no pueden formar parte fácilmente de un anillo, por lo que los cicloalquinos son raros. Los cicloalquinos sólo son estables si el anillo es muy grande.

2.12D Hidrocarburos aromáticos

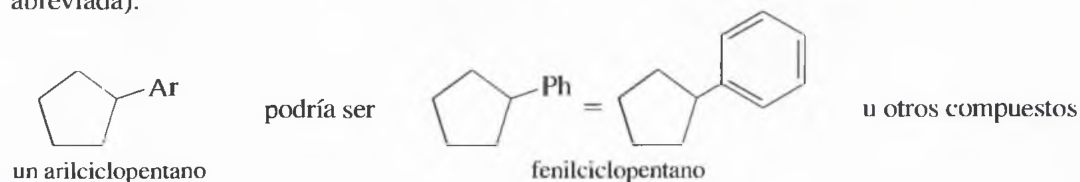
Los compuestos que se representan a continuación pueden parecer cicloalquenos, pero sus propiedades son diferentes a las de los alquenos. Estos **hidrocarburos aromáticos** (también llamados **arenos**) son muchos de ellos derivados del *benceno*, representado por un anillo hexagonal con tres dobles enlaces. Esta disposición de los enlaces es particularmente estable, por razones que se explican en el Capítulo 16.



benceno etilbenceno un alquilbenceno

La presencia de un grupo metilo o etilo en una molécula puede suponer algunas veces una gran diferencia; por ejemplo, el benceno es bastante tóxico y produce leucemia, mientras que el metilbenceno (y el etilbenceno) son mucho menos tóxicos, ya que los enzimas pueden oxidar el grupo metilo hasta ácido carboxílico, facilitando así su eliminación.

De la misma forma que el grupo alquilo genérico se representaba como un sustituyente R, un grupo arilo genérico se representa por Ar. Cuando un anillo bencénico actúa como sustituyente, al radical correspondiente se le denomina grupo fenilo (Ph[2] en forma abreviada).



un arilciclopentano fenilciclopentano

[2] *Nota de los traductores:* del inglés **Phenyl**.

PROBLEMA 2.19

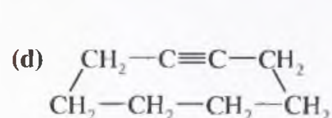
Clasifique los hidrocarburos siguientes y represente la estructura de Lewis de cada uno de ellos. Un compuesto puede incluirse en más de uno de los grupos siguientes:

(1) alcano	(4) cicloalcano	(7) hidrocarburo aromático
(2) alqueno	(5) cicloalqueno	
(3) alquino	(6) cicloalquino	

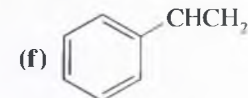
(a) 

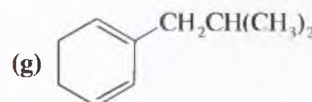
(b) 

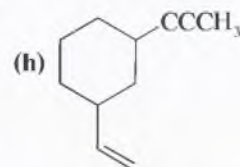
(c) 

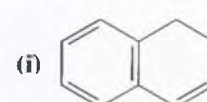
(d) 

(e) 

(f) 

(g) 

(h) 

(i) 

2.13 Compuestos orgánicos oxigenados

Muchos compuestos orgánicos contienen átomos de oxígeno enlazados a grupos alquilo. A los compuestos orgánicos que contienen átomos de oxígeno, generalmente se los puede incluir en uno de los siguientes grupos: alcoholes, éteres, cetonas, aldehídos, ácidos carboxílicos y derivados de los ácidos.

2.13A Alcoholes

Los **alcoholes** son compuestos orgánicos que contienen un **grupo hidroxilo** (—OH) como grupo funcional. La fórmula general de un alcohol es R—OH. Los alcoholes se encuentran entre los compuestos orgánicos más polares, ya que el grupo hidroxilo es muy polar y puede formar enlaces de hidrógeno. Algunos de los alcoholes más sencillos como el etanol y el metanol son miscibles con agua (solubles en cualquier proporción). Para nombrar un alcohol se utiliza el sufijo *-ol*, derivado de la palabra «alcohol», tal como se ilustra a continuación.

R—OH	CH_3-OH	CH_3CH_2-OH	$CH_3-CH_2-CH_2-OH$	$CH_3-CH(OH)-CH_3$
un alcohol	metanol (alcohol metílico)	etanol (alcohol etílico)	1-propanol (alcohol *n*-propílico)	2-propanol (alcohol isopropílico)

Los alcoholes son algunos de los compuestos orgánicos más comunes. El alcohol metílico (metanol), también conocido como «alcohol de madera», se utiliza como disolvente industrial y como combustible en los coches de carreras. Al alcohol etílico (etanol) a veces se le llama «alcohol de vino», ya que se produce por fermentación del grano y del hollejo de la uva o de otros materiales vegetales con alto contenido en hidratos de carbono. El «alcohol isopropílico» es el nombre comercial del 2-propanol, que se usa como disolvente y antiséptico.

2.13B Éteres

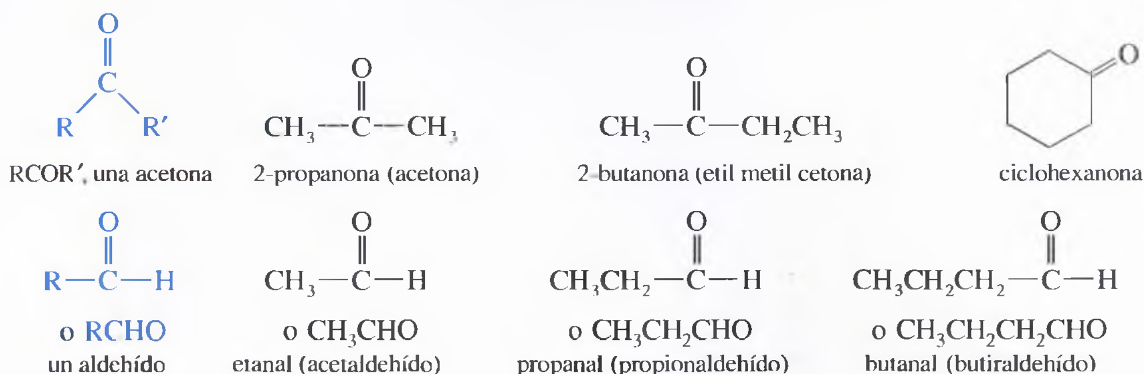
Los **éteres** están formados por dos grupos alquilo enlazados a un átomo de oxígeno. La fórmula general de los éteres es R—O—R′ (el símbolo R′ representa otro grupo alquilo, igual o diferente al primero.) Igual que los alcoholes, los éteres son mucho más polares que los hidrocarburos. Los éteres no tienen grupos O—H, por lo que no pueden formar enlaces de hidrógeno. Para nombrar los éteres normalmente se nombran los grupos alquilo seguidos de la palabra «éter». El dietil éter es el «éter» comercial que se usa para arrancar los motores de explosión cuando hace frío y que antes se utilizaba como anestésico en cirugía.

R—O—R′	CH_3-O-CH_3	$CH_3CH_2-O-CH_2CH_3$	$C_6H_{11}-O-CH_3$
ROR′, un éter	dimetil éter	dietil éter	ciclohexil metil éter

2.13C Aldehídos y cetonas

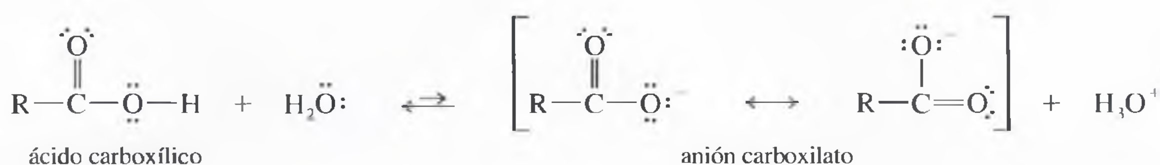
El **grupo carbonilo**, C═O, es el grupo funcional de los aldehídos y de las cetonas. Una **cetona** tiene dos grupos alquilo enlazados al grupo carbonilo. Un **aldehído** tiene un grupo alquilo y un átomo de hidrógeno enlazados al grupo carbonilo. Para nombrar las cetonas normalmente se añade el sufijo *-ona*, y para nombrar los aldehídos el sufijo *-al* o el sufijo *-aldehído*.

El grupo carbonilo es fuertemente polar, y la mayoría de las cetonas y aldehídos se disuelven en agua. La acetona y el acetaldehído se disuelven en agua. La acetona, a menudo usada para quitar el esmalte de uñas, es un disolvente habitual de baja toxicidad.

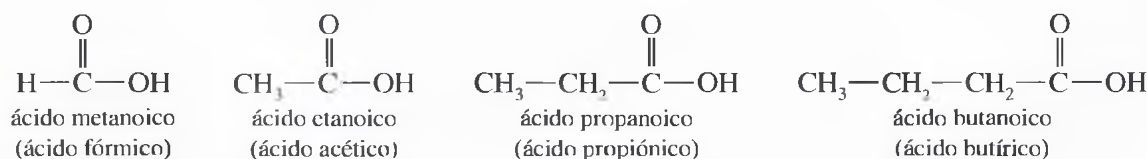


2.13D Ácidos carboxílicos

Los **ácidos carboxílicos** contienen el **grupo carboxilo**, —COOH, como grupo funcional. La fórmula general para un ácido carboxílico es **R**—COOH (o RCO_2H). El grupo carboxilo es una combinación formal de un grupo carbonilo y un grupo hidroxilo, pero esta combinación tiene propiedades diferentes a las de las cetonas y alcoholes. Los ácidos carboxílicos deben su acidez (pK_a aproximadamente de 5) a la estabilidad (por resonancia) de los *aniones carboxilato* que se forman por desprotonación del grupo carboxilo. Las reacciones siguientes muestran la disociación de un ácido carboxílico:



Los nombres sistemáticos para los ácidos carboxílicos utilizan la palabra *ácido* y el sufijo *-oico*, pero los nombres comunes, de origen histórico, se utilizan con mucha frecuencia. El ácido fórmico inicialmente se aisló de las hormigas (género *Formica*). El ácido acético, encontrado en el vinagre, recibe el nombre de la palabra latina *acetum* («agrio»). El ácido propiónico da el aroma a los quesos de sabor fuerte y el ácido butírico da el fuerte aroma a la mantequilla rancia.

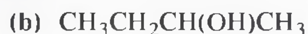
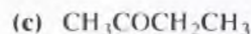
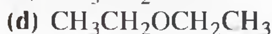
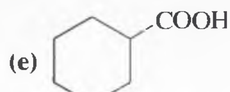
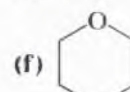
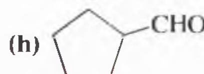


Los ácidos carboxílicos son fuertemente polares, como las cetonas, aldehídos y alcoholes; son relativamente solubles en agua, de hecho, los cuatro ácidos carboxílicos anteriores son miscibles con agua en todas las proporciones.

PROBLEMA 2.20

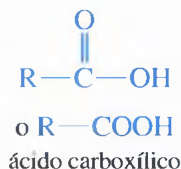
Represente la estructura de Lewis y clasifique cada uno de los compuestos siguientes. Las posibles clasificaciones son las siguientes:

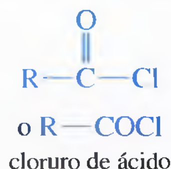
(1) alcohol (3) cetona (5) ácido carboxílico
(2) éter (4) aldehído

(a)  **(b)**  **(c)** 
(d) 
(e)  **(f)** 
(g)  **(h)**  **(i)** 

2.13E Derivados de ácidos carboxílicos

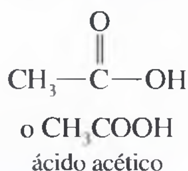
Se pueden formar varios grupos funcionales a partir de los ácidos carboxílicos. Cada uno contiene el grupo carbonilo enlazado a un oxígeno o a otro elemento aceptor de electrones. Entre estos grupos funcionales se encuentran los **cloruros de ácido**, los **ésteres** y las **amidas.** Estos derivados pueden transformarse en ácidos carboxílicos mediante hidrólisis catalizada por un ácido o por una base.

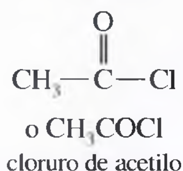

o R—COOH
ácido carboxílico

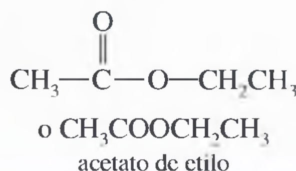

o R—COCl
cloruro de ácido

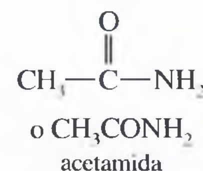

o R—COOR′
éster


o R—CONH$_2$
amida


o CH_3COOH
ácido acético


o CH_3COCl
cloruro de acetilo


o $CH_3COOCH_2CH_3$
acetato de etilo


o CH_3CONH_2
acetamida

2.14 Compuestos orgánicos nitrogenados

El nitrógeno es otro elemento que a menudo se encuentra en los grupos funcionales de los compuestos orgánicos. Los compuestos orgánicos «nitrogenados» más frecuentes son las aminas, las amidas y los nitrilos.

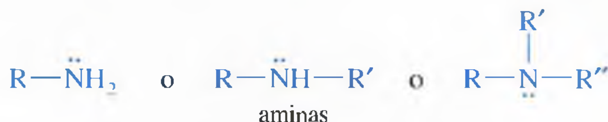
2.14A Aminas

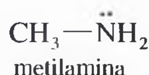
Las **aminas** son derivados alquilados del amoniaco. Como el amoniaco, las aminas son básicas.

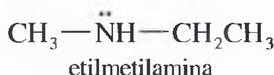


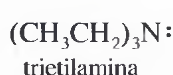
$$R-\ddot{N}H_2 + H_2O \rightleftharpoons R-\overset{+}{N}H_3 \; {}^{-}OH \qquad K_b \cong 10^{-3}$$

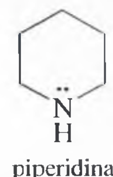
Debido a su basicidad («alcalinidad»), a algunas aminas complejas de origen natural se les denomina *alcaloides*. Las aminas más sencillas se nombran indicando primero los grupos alquilo enlazados al nitrógeno y añadiendo, al final, la palabra «amina». A continuación se muestran las estructuras de algunas aminas sencillas, junto con la estructura de la nicotina, un alcaloide tóxico que se encuentra en las hojas del tabaco.


aminas


metilamina


etilmetilamina

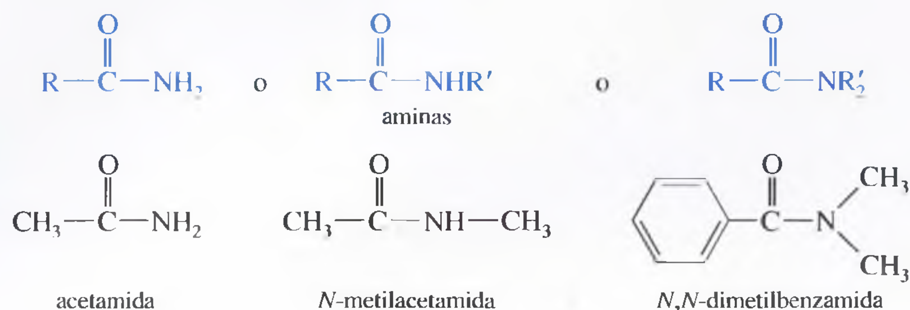

trietilamina


piperidina


nicotina

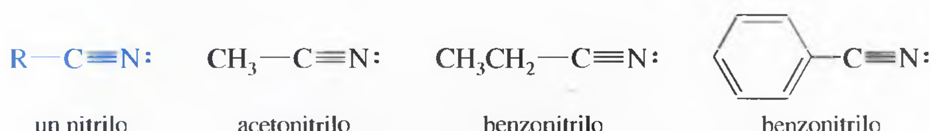
2.14B Amidas

Las **amidas** son derivados de los ácidos que se forman a partir de la combinación de un ácido con amoniaco o con una amina. Las proteínas tienen la estructura de amidas complejas, de cadena larga.



2.14C Nitrilos

Un **nitrilo** es un compuesto que contiene el **grupo ciano**, —C≡N. El grupo ciano se introdujo en la Sección 2.6 como ejemplo de enlace entre átomos con hibridación *sp*.



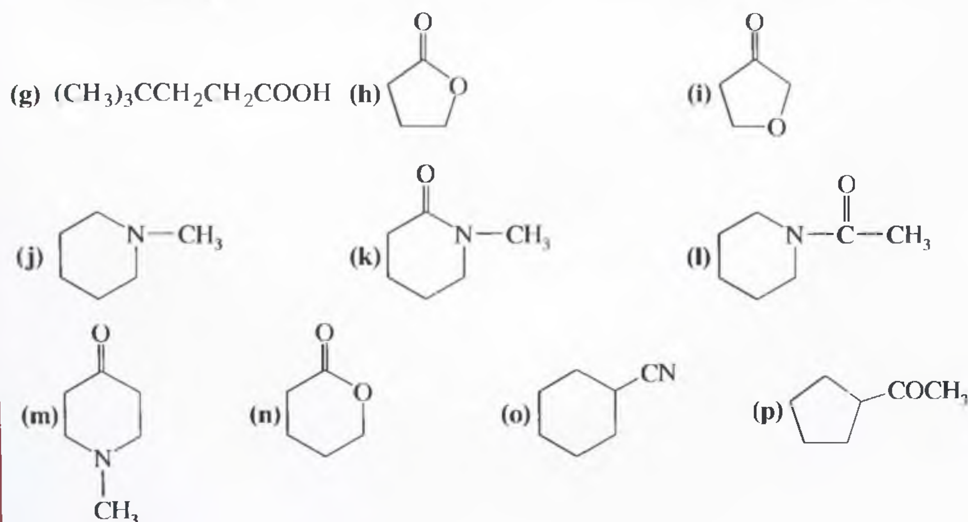
Todas estas clases de compuestos se resumen en la tabla de los «Compuestos orgánicos y grupos funcionales más comunes», que aparece en la contraportada del libro.

PROBLEMA 2.21

Represente la estructura de Lewis y clasifique cada uno de los compuestos siguientes:

(a) $CH_3CH_2CONHCH_3$ (b) $(CH_3CH_2)_2NH$ (c) $(CH_3)_2CHCOOCH_3$

(d) $(CH_3CH_2)_3CCH_2COCl$ (e) $(CH_3CH_2)_2O$ (f) $CH_3CH_2CH_2CN$

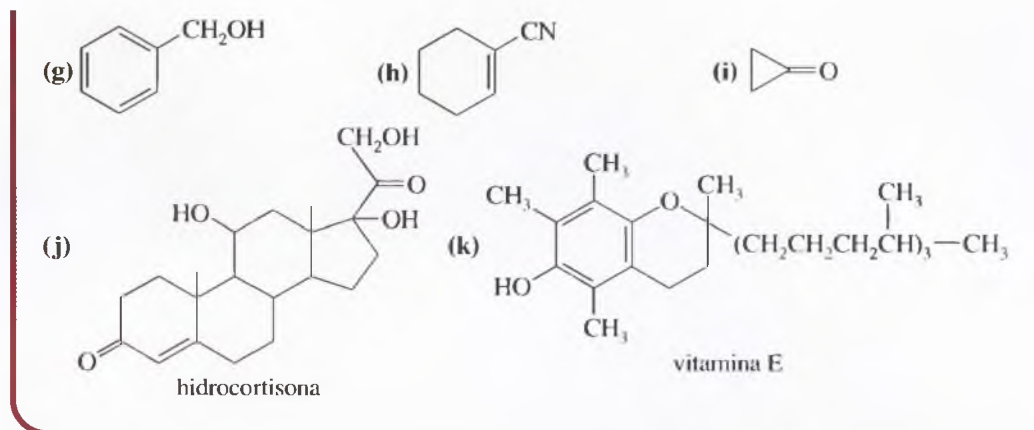


PROBLEMA 2.22

Rodee con un círculo los grupos funcionales de las siguientes estructuras. Diga a qué clase (o clases) de compuestos pertenece la estructura.

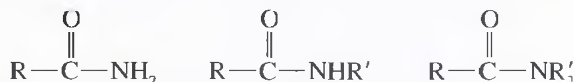
(a) $CH_2{=}CHCH_2CH_3$ (b) $CH_3{-}O{-}CH_3$ (c) CH_3CHO

(d) $HCONH_2$ (e) CH_3NHCH_3 (f) $R{-}COOH$

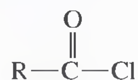


Glosario del Capítulo 2

Ácido carboxílico Compuesto que contiene el grupo carboxilo, $R-C(=O)-OH$. (p. 71)
Alcanos Hidrocarburos que sólo contienen enlaces sencillos. (p. 67)
Alcohol Compuesto que contiene un grupo hidroxilo, R—OH. (p. 70)
Aldehído Grupo carbonilo con un grupo alquilo y un hidrógeno, $R-C(=O)-H$. (p. 71)
Alquenos Hidrocarburos que contienen enlaces dobles C═C. (p. 68)
Alquinos Hidrocarburos que contienen enlaces triples C≡C. (p. 69)
Amida Derivado de un ácido que contiene un grupo amino en lugar del grupo hidroxilo del ácido. (p. 73)



Amina Derivado alquilado del amoniaco: $R-NH_2$, R_2NH, o R_3N. (p. 72)
Cetona Grupo carbonilo unido a dos grupos alquilo, $R-C(=O)-R'$. (p. 71)
Cloruro de ácido Derivado de un ácido que resulta formalmente de sustituir el hidroxilo del grupo carboxilo por un átomo de cloro. (p. 72)



Combinación lineal de orbitales atómicos (CLOA) Las funciones de onda se pueden sumar unas a otras dando lugar a funciones de onda de orbitales nuevos. El número de orbitales nuevos que se generan es igual al número de orbitales iniciales. (p. 39)
Doble enlace Enlace que contiene cuatro electrones entre dos núcleos. Un par de electrones forma un enlace sigma y el otro par de electrones forma un enlace pi. (p. 43)
Enlace de hidrógeno Atracción intermolecular particularmente fuerte entre un par de electrones no enlazantes y un hidrógeno electrófilo procedente de un grupo O—H o N—H. Los enlaces de hidrógeno tienen unas energías aproximadas de 5 kcal/mol (21 kJ/mol), comparadas con las aproximadamente 100 kcal/mol (unos 400 kJ/mol) de los enlaces C—H. (p. 62).
Enlace pi (enlace π) Enlace formado por solapamiento lateral de dos orbitales *p*. Un enlace pi tiene su densidad electrónica en dos lóbulos, uno por encima y otro por debajo de la línea que une los núcleos. (p. 43)
Enlace sigma (enlace σ) Enlace con la mayoría de su densidad electrónica centrada a lo largo de la línea que une los núcleos. Es un enlace de simetría cilíndrica. Los enlaces sencillos normalmente son enlaces sigma. (p. 41)

Enlace triple Enlace que contiene seis electrones entre dos núcleos. Un par de electrones forma un enlace sigma y los otros dos pares forman dos enlaces pi con ángulos de 90° entre ellos. (p. 50)

Éster Derivado de un ácido carboxílico que posee un grupo alquilo reemplazando al protón del grupo carboxilo, $R{-}C({=}O){-}OR'$. (p. 72)

Estereoisómeros Isómeros que sólo difieren en la orientación de sus átomos en el espacio. (p. 55)

Estereoquímica Estudio de la estructura y química de los estereoisómeros. (p. 55)

Éter Compuesto con un oxígeno enlazado a dos grupos alquilo. $R{-}O{-}R'$. (p. 70)

Fuerzas de dispersión de London Fuerzas intermoleculares debidas a la atracción de momentos dipolares temporales complementarios inducidos en moléculas adyacentes. (p. 61)

Fuerzas de van der Waals Fuerzas de atracción entre moléculas neutras, incluyendo las fuerzas dipolo-dipolo y las fuerzas de London. (p. 61)

- **Fuerzas de London:** fuerzas intermoleculares debidas a la atracción de sus dipolos temporales correlacionados e inducidos por moléculas adyacentes.
- **Fuerzas dipolo-dipolo:** fuerzas entre moléculas polares debidas a la atracción de sus dipolos permanentes.

Fuerzas dipolo-dipolo Fuerzas intermoleculares atractivas que resultan de la atracción de los extremos positivo y negativo de los dipolos moleculares de las moléculas polares. (p. 60)

Función de onda (ψ) Descripción matemática de un orbital. El cuadrado de la función de onda (ψ^2) es proporcional a la densidad electrónica. (p. 38)

Grupo alquilo Grupo o radical derivado de un hidrocarburo saturado (que sólo contiene enlaces sencillos). Un alcano al que se le ha quitado un hidrógeno, para permitir el enlace con otro grupo. Se simboliza por R. (p. 68)

Grupo carbonilo Grupo funcional, $>C{=}O$, de una cetona o de un aldehído. (p. 71)

Grupo carboxilo Grupo funcional, $-COOH$, de un ácido carboxílico. (p. 71)

Grupo ciano El grupo funcional $-C{\equiv}N$ de un nitrilo. (p. 73)

Grupo funcional Grupo o centro reactivo de una molécula orgánica. (p. 68)

Grupo hidroxilo Grupo funcional $-OH$ de los alcoholes. (p. 70)

Hidrocarburos Compuestos formados exclusivamente de carbono e hidrógeno.

- **Alcanos:** hidrocarburos que sólo contienen enlaces sencillos. (p. 67)
- **Alquenos:** hidrocarburos que contienen enlaces dobles $C{=}C$. (p. 68)
- **Alquinos:** hidrocarburos que contienen enlaces triples $C{\equiv}C$. (p. 69)
- **Cicloalcanos, cicloalquenos, cicloalquinos:** alcanos, alquenos y alquinos cíclicos o en forma de anillo. (p. 68)

Hidrocarburos aromáticos (arenos) Hidrocarburos que suelen contener un *anillo bencénico*, anillo de seis carbonos con tres dobles enlaces. Existen también hidrocarburos aromáticos no bencénicos. (p. 69)

Isómeros Compuestos diferentes con la misma fórmula molecular. (p. 54)

- **Estereoisómeros:** sólo difieren en la orientación de sus átomos en el espacio.
- **Estereoquímica:** es el estudio de la estructura y química de los estereoisómeros.
- **Isómeros constitucionales:** están conectados de forma diferente, difieren en su secuencia de enlaces.

Isómeros *cis-trans* (isómeros geométricos) Estereoisómeros que difieren en su disposición *cis-trans* en un anillo o en un doble enlace. (El isómero *cis* tiene los grupos iguales del mismo lado, mientras que el isómero *trans* tiene los grupos iguales en lados opuestos.)

Isómeros constitucionales Isómeros cuyos átomos están conectados de forma diferente, difieren en la secuencia de los enlaces. (p. 54)

Isómeros geométricos *Véase* **isómeros *cis-trans*.** (p. 56)

Momento dipolar *Véase* **momento dipolar de un enlace** y **momento dipolar molecular.**

Momento dipolar de un enlace Medida de la polaridad de un enlace individual en una molécula, definida como $\mu = (4.8 \times d \times \delta)$. μ es el momento dipolar en **debyes** (10^{-10} uee × Å), d es la longitud de enlace en angstroms, y δ es la cantidad efectiva de carga en unidades electrostáticas de carga (uee). La unidad de carga electrónica es 4.8×10^{-10} uee. 1 Å = 10^{-8} cm. (p. 57).

Momento dipolar molecular Vector suma de los momentos dipolares de enlace (y de cualquier par de electrones no enlazantes) en una molécula. Es una medida de la polaridad de una molécula. (p. 58)

Nitrilo Compuesto que contiene un grupo ciano, $-C{\equiv}N$. (p. 73)

Nodo En un orbital, es una región del espacio con una densidad electrónica de valor cero. (p. 39)

Orbital atómico híbrido Orbital direccional formado por la combinación de orbitales s y p del mismo átomo. Por hibridación sp se forman dos orbitales, por hibridación sp^2 se forman tres orbitales y por hibridación sp^3 se forman cuatro orbitales. (p. 44)

Orbitales híbridos *sp*: dan lugar a un ángulo de enlace de 180° (geometría **lineal**).
Orbitales híbridos *sp*^{2}: dan lugar a ángulos de enlace de 120° (geometría **trigonal**).
Orbitales híbridos *sp*^{3}: dan lugar a ángulos de enlace de 109.5° (geometría **tetraédrica**).

Orbital molecular (OM) Orbital formado por el solapamiento de orbitales atómicos de distintos átomos. Los OM pueden ser enlazantes o antienlazante pero sólo los OM enlazantes están llenos en la mayoría de las moléculas estables. (p. 40)

El **orbital molecular enlazante** tiene una gran densidad electrónica en la región de enlace entre los núcleos. La energía de un electrón en un OM enlazante es más baja que en un orbital atómico.
Un **orbital molecular antienlazante** tiene la mayor parte de la densidad electrónica fuera de la región de enlace. La energía de un electrón en un OM antienlazante es más alta que en un orbital atómico.

Pautas esenciales para resolver los problemas del Capítulo 2

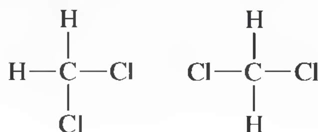
1. Dibujar la estructura de un enlace sencillo, un enlace doble y un enlace triple.
2. Predecir la hibridación y geometría de los átomos en una molécula.
3. Dibujar una buena representación tridimensional de una molécula determinada.
4. Identificar los isómeros constitucionales y estereoisómeros.
5. Identificar las moléculas polares y no polares, y predecir cuáles pueden formar enlaces de hidrógeno.
6. Predecir las tendencias generales en los puntos de ebullición y solubilidades de los compuestos, basadas en su tamaño, polaridad y habilidad para formar enlaces de hidrógeno.
7. Identificar las clases generales de hidrocarburos y representar las fórmulas estructurales.
8. Identificar los compuestos oxigenados o nitrogenados, y representar las fórmulas estructurales.

Problemas

2.23 Defina y ponga ejemplos de los siguientes vocablos:
(a) OM enlazante **(b)** OM antienlazante **(c)** orbital atómico híbrido
(d) enlace sigma **(e)** enlace pi **(f)** enlace doble
(g) enlace triple **(h)** isómeros constitucionales **(i)** isómeros *cis-trans*
(j) estereoisómeros **(k)** momento dipolar de enlace **(l)** momento dipolar molecular
(m) fuerzas dipolo-dipolo **(n)** fuerzas de London **(o)** enlace de hidrógeno
(p) líquidos miscibles **(q)** hidrocarburos **(r)** grupo alquilo
(s) grupo funcional

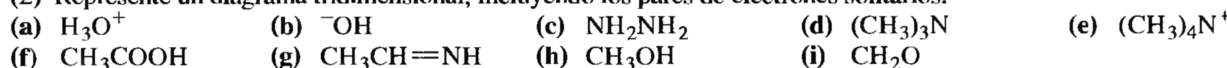
2.24 Dé una definición y un ejemplo para cada uno de los siguientes compuestos orgánicos:
(a) alcano **(b)** alqueno **(c)** alquino
(d) alcohol **(e)** éter **(f)** cetona
(g) aldehído **(h)** hidrocarburo aromático **(i)** ácido carboxílico
(j) éster **(k)** amina **(l)** amida
(m) nitrilo

2.25 Si el átomo de carbono en el CH_2Cl_2 fuese plano, habría dos estereoisómeros. El átomo de carbono en el CH_2Cl_2 es tetraédrico. Represente un modelo de este compuesto y determine si tiene algún estereoisómero.



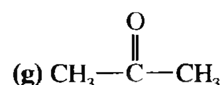
2.26 El ciclopropano (C_3H_6, anillo de tres carbonos) es más reactivo que la mayoría del resto de cicloalcanos.
(a) Represente la estructura de Lewis del ciclopropano.
(b) Compare los ángulos de enlace de los átomos de carbono del ciclopropano con los observados en alcanos acíclicos (no cíclicos).
(c) Sugiera por qué el ciclopropano es tan reactivo.

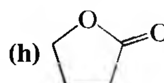
2.27 Para cada uno de los siguientes compuestos:
(1) Explique la hibridación y los ángulos de enlace aproximados de cada átomo excepto del hidrógeno.
(2) Represente un diagrama tridimensional, incluyendo los pares de electrones solitarios.

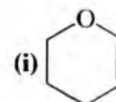

(a) H_3O^+ (b) ^-OH (c) NH_2NH_2 (d) $(CH_3)_3N$ (e) $(CH_3)_4N^+$
(f) CH_3COOH (g) $CH_3CH{=}NH$ (h) CH_3OH (i) CH_2O

2.28 Para cada uno de los compuestos siguientes:
(1) Represente la estructura de Lewis.
(2) Muestre las clases de orbitales que se solapan para formar cada enlace.
(3) Dé, de forma aproximada, los ángulos de enlace alrededor de cada átomo a excepción del hidrógeno.

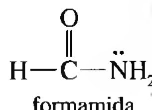
(a) $(CH_3)_2NH$ (b) CH_3CH_2OH (c) $CH_3{-}CH{=}N{-}CH_3$
(d) $CH_3{-}CH{=}C(CH_3)_2$ (e) $CH_3{-}C{\equiv}C{-}CHO$ (f) $H_2N{-}CH_2{-}CN$





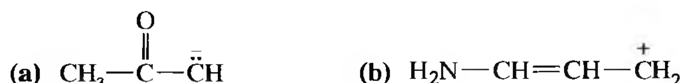


2.29 En la mayoría de las aminas, el átomo de nitrógeno tiene hibridación sp^3, con una estructura piramidal y ángulos de enlace próximos a 109°. En la formamida, el átomo de nitrógeno adopta una hibridación trigonal, con ángulos de enlace próximos a 120°. Explique el porqué de este sorprendente ángulo. *Sugerencia:* considere las formas de resonancia y el solapamiento que se da en cada una de ellas.

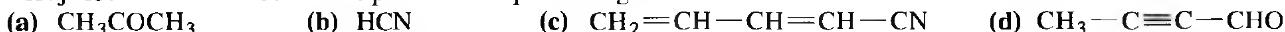


formamida

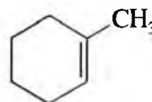
2.30 Prediga la hibridación y geometría de los átomos de carbono y de nitrógeno en los iones siguientes. *Sugerencia:* tenga en cuenta la resonancia.



2.31 Dibuje los orbitales de los enlaces pi en los compuestos siguientes:

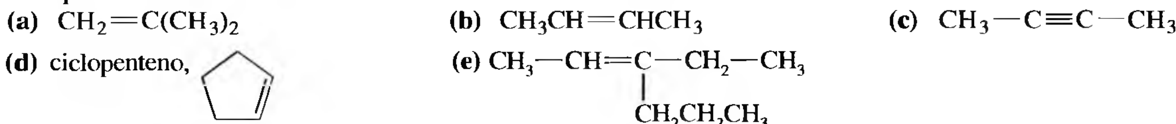

(a) CH_3COCH_3 (b) HCN (c) $CH_2{=}CH{-}CH{=}CH{-}CN$ (d) $CH_3{-}C{\equiv}C{-}CHO$

2.32 (a) Represente la estructura del *cis*-$CH_3{-}CH{=}CH{-}CH_2CH_3$ mostrando el enlace pi con su geometría apropiada.
(b) Rodee con un círculo los seis átomos coplanares de este compuesto.
(c) Represente el isómero *trans* y rodee con un círculo los átomos coplanares. ¿Todavía son seis?
(d) Rodee con un círculo los átomos coplanares de la siguiente estructura:



2.33 En el 2-pentino ($CH_3CCCH_2CH_3$) hay cuatro átomos en línea recta. Use trazos de líneas y cuñas para hacer una representación tridimensional de esta molécula y rodee con un círculo los cuatro átomos que están en línea recta.

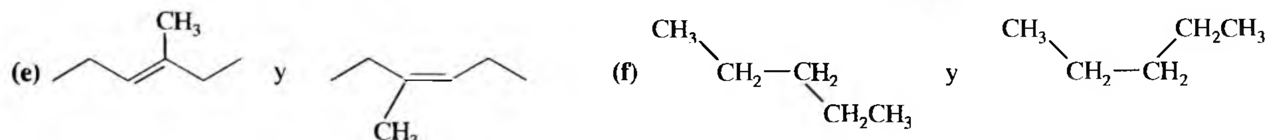
2.34 ¿Cuál de los compuestos siguientes tienen isomería *cis-trans?* Represente los isómeros *cis* y *trans* de aquellos que tengan ese tipo de isomería.

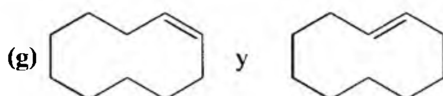
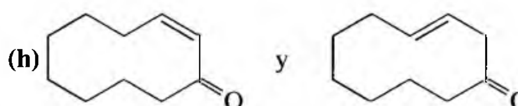

(a) $CH_2{=}C(CH_3)_2$ (b) $CH_3CH{=}CHCH_3$ (c) $CH_3{-}C{\equiv}C{-}CH_3$
(d) ciclopenteno, (e) $CH_3{-}CH{=}C(CH_2CH_2CH_3){-}CH_2{-}CH_3$

2.35 Diga qué relación hay entre los siguientes pares de estructuras. La posible relación es la siguiente: mismo compuesto, isómeros *cis-trans*, isómeros constitucionales, no isómeros (fórmula molecular diferente).


(a) $CH_3CH_2CH_2CH_3$ y $(CH_3)_3CH$ (b) $CH_2{=}CH{-}CH_2Cl$ y $CHCl{=}CH{-}CH_3$





(g)  (h) 

2.36 El dióxido de azufre tiene un momento dipolar de 1.60 D. El dióxido de carbono tiene un momento dipolar de cero, a pesar de que los enlaces C — O son más polares que los enlaces S — O. Explique esta contradicción aparente.

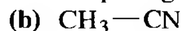
2.37 Para cada uno de los siguientes compuestos:

(1) Represente la estructura de Lewis.

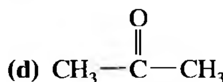
(2) Explique cómo contribuyen los momentos dipolares de enlace (y los pares de electrones no enlazantes) al momento dipolar molecular.

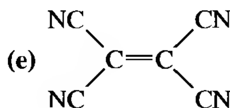
(3) Prediga si el compuesto tendrá un momento dipolar grande (>1 D), pequeño o nulo.

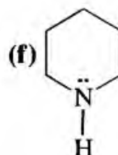

(a) $CH_3—CH{=}N—CH_3$

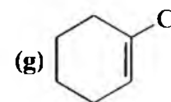

(b) $CH_3—CN$


(c) CBr_4

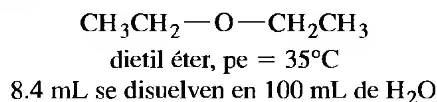

(d) $CH_3—C(=O)—CH_3$

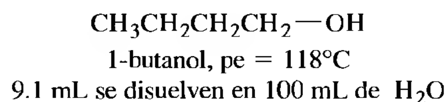






2.38 El dietil éter y el 1-butanol son isómeros y su solubilidad en agua es parecida; sin embargo, sus puntos de ebullición son muy diferentes. Explique por qué estos dos compuestos tienen propiedades de solubilidad similares, pero puntos de ebullición muy diferentes.

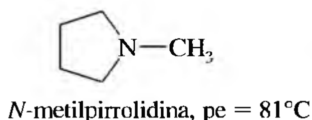

$CH_3CH_2—O—CH_2CH_3$
dietil éter, pe = 35°C
8.4 mL se disuelven en 100 mL de H_2O


$CH_3CH_2CH_2CH_2—OH$
1-butanol, pe = 118°C
9.1 mL se disuelven en 100 mL de H_2O

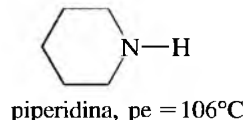
2.39 La *N*-metilpirrolidina tiene un punto de ebullición de 81°C y la piperidina tiene un punto de ebullición de 106°C.

(a) Explique la gran diferencia (25°C) en los puntos de ebullición de esos dos isómeros.

(b) El tetrahidropirano tiene un punto de ebullición de 88°C y el ciclopentanol de 141°C. Estos dos isómeros tienen una diferencia en los puntos de ebullición de 53°C. Explique por qué estos dos isómeros oxigenados tienen una diferencia en sus puntos de ebullición mucho más grande que la diferencia que hay entre los puntos de ebullición de las dos aminas isómeras.



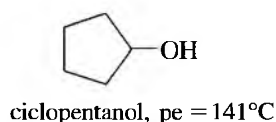
N-metilpirrolidina, pe = 81°C



piperidina, pe = 106°C



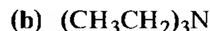
tetrahidropirano, pe = 88°C



ciclopentanol, pe = 141°C

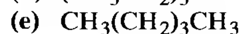
2.40 ¿Cuáles de los siguientes compuestos puros pueden formar enlaces de hidrógeno?, ¿cuáles pueden formar enlaces de hidrógeno con el agua?

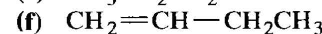

(a) $(CH_3CH_2)_2NH$

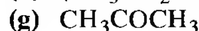

(b) $(CH_3CH_2)_3N$


(c) $CH_3CH_2CH_2OH$

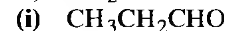

(d) $(CH_3CH_2CH_2)_2O$

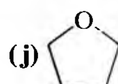

(e) $CH_3(CH_2)_3CH_3$

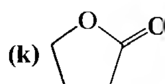

(f) $CH_2{=}CH—CH_2CH_3$

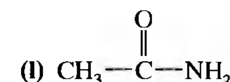

(g) CH_3COCH_3


(h) CH_3CH_2COOH

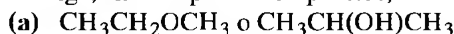

(i) CH_3CH_2CHO

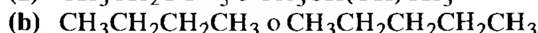




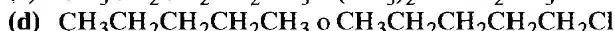

(l) $CH_3—C(=O)—NH_2$

2.41 Prediga, en cada par de compuestos, cuál tendrá un punto de ebullición más alto. Explique esta predicción.

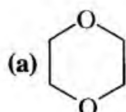

(a) $CH_3CH_2OCH_3$ o $CH_3CH(OH)CH_3$

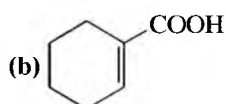

(b) $CH_3CH_2CH_2CH_3$ o $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$

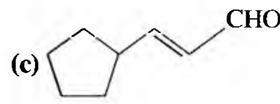

(c) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$ o $(CH_3)_2CHCH_2CH_3$

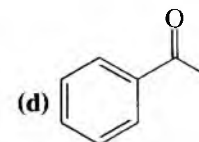

(d) $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$ o $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$

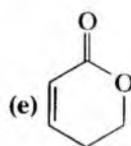
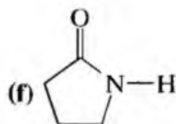
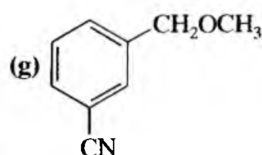
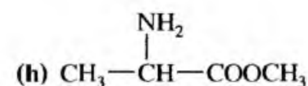
2.42 Rodee con un círculo los grupos funcionales de las siguientes estructuras. Diga a qué clase (o clases) de compuestos pertenecen estas estructuras.



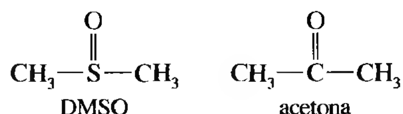






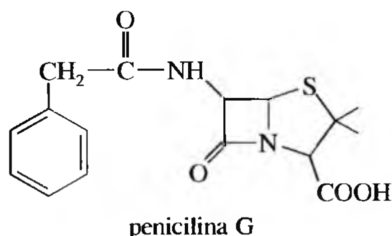
(e) 
(f) 
(g) 
(h) 

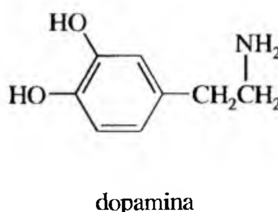
2.43 El dimetil sulfóxido (DMSO) se ha usado como antiinflamatorio por vía tópica en los caballos de carrera. El DMSO y la acetona parecen tener estructuras similares, pero el átomo de carbono en el grupo C=O de la acetona tiene geometría trigonal plana, mientras que el átomo de azufre S=O del DMSO es piramidal. Represente las estructuras de Lewis apropiadas para la acetona y el DMSO, y prediga las hibridaciones explicando esas observaciones anteriores.

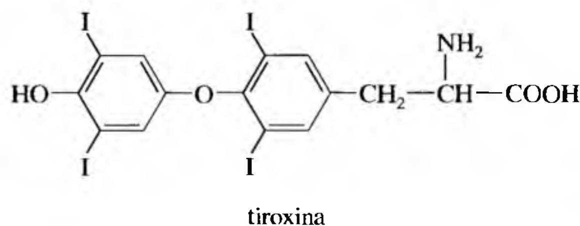


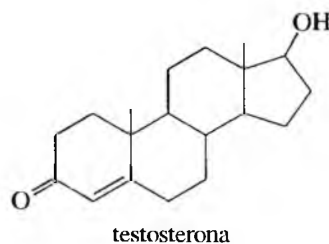
2.44 Muchos compuestos naturales contienen más de un grupo funcional. Identifique los grupos funcionales en los siguientes compuestos:

(a) La penicilina G es un antibiótico natural.
(b) La dopamina es el neurotransmisor cuya deficiencia se manifiesta en la enfermedad de Parkinson.
(c) La tiroxina es la principal hormona del tiroides.
(d) La testosterona es una hormona sexual masculina.


penicilina G


dopamina


tiroxina


testosterona

CAPÍTULO 3



Estructura y estereoquímica de los alcanos

Siempre que sea posible, estudiaremos la química orgánica organizando los compuestos orgánicos dentro de grupos o familias para conseguir una mejor estructuración de la información y de los contenidos. Las propiedades y las reacciones de los compuestos de una familia son similares, así como sus estructuras. Dado que las características estructurales de una familia de compuestos determinan sus propiedades físicas y químicas, se pueden predecir las propiedades y reacciones de nuevos compuestos similares. Esta organización hace que la química orgánica no sea un catálogo de compuestos individuales, sino un estudio sistemático de unos pocos tipos o familias de compuestos. Las moléculas orgánicas se clasifican de acuerdo con sus centros o subestructuras reactivas, llamadas *grupos funcionales*. Se introdujeron los grupos funcionales más comunes en las Secciones 2.12 a 2.14.

Un **alcano** es un hidrocarburo que sólo contiene enlaces sencillos C—H. Los alcanos son la clase más simple y menos reactiva de todos los compuestos orgánicos, ya que sólo contienen carbono e hidrógeno y no tienen grupos funcionales. A pesar de que los alcanos experimentan reacciones como el *cracking* y la combustión a altas temperaturas, son mucho menos reactivos que otras clases de compuestos que tienen grupos funcionales.

3.1 Clasificación de los hidrocarburos (revisión)

Los hidrocarburos se clasifican de acuerdo con sus tipos de enlace C—C (Sección 2.12), como se muestra en la Tabla 3.1. Un hidrocarburo con un doble enlace carbono-carbono (como el etileno) recibe el nombre de *alqueno*. Un hidrocarburo con un triple enlace carbono-carbono (como el acetileno) recibe el nombre de *alquino*. Los hidrocarburos con anillos aromáticos (como por ejemplo el benceno) reciben el nombre de *hidrocarburos aromáticos*.

Si un hidrocarburo no tiene dobles o triples enlaces, se denomina **saturado,** ya que tiene el número máximo de hidrógenos que es posible enlazar a los carbonos. Por lo tanto, otra forma de referirse a los *alcanos* es como la clase o familia de los **hidrocarburos saturados.**

TABLA 3.1 Resumen de la clasificación de hidrocarburos

Tipo de compuesto	Grupo funcional	Ejemplo
alcanos	ninguno (ni doble ni triple enlace)	$CH_3—CH_2—CH_3$, propano
alquenos	$>C=C<$ doble enlace	$CH_2=CH—CH_3$, propeno
alquinos	$—C≡C—$ triple enlace	$H—C≡C—CH_3$, propino
aromáticos	anillo aromático	CH_2CH_3 (sobre anillo de benceno) etilbenceno

3.2 Fórmulas moleculares de los alcanos

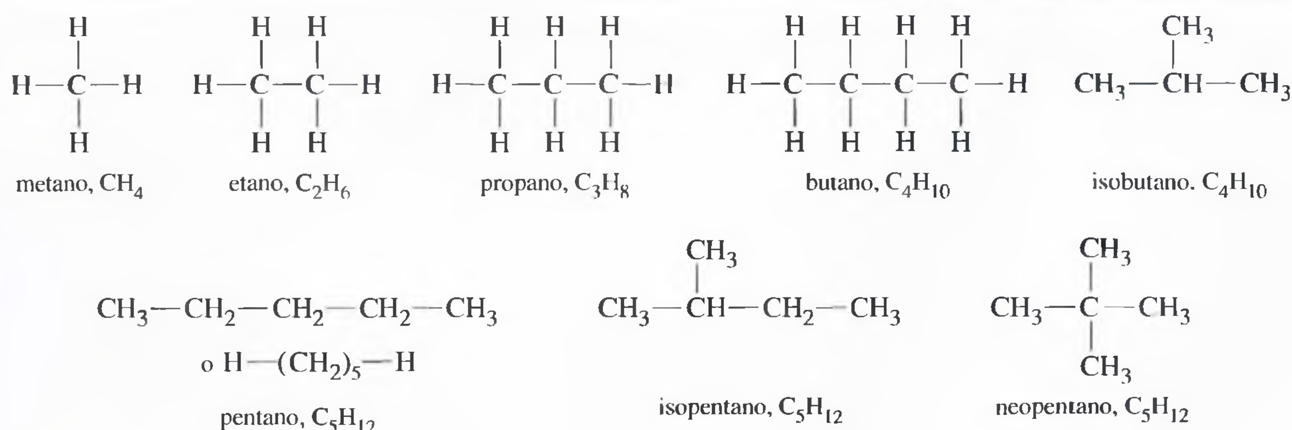
La Tabla 3.2 muestra las estructuras y fórmulas de los primeros veinte alcanos lineales. Cualquier isómero de estos compuestos tiene la misma fórmula molecular, aunque su estructura sea diferente. Observe cómo las fórmulas moleculares aumentan en dos átomos de hidrógeno cada vez que se añade un átomo de carbono.

Las estructuras de los alcanos de la Tabla 3.2 son cadenas de grupos —CH_2— (**grupos metileno**), a las que se añade un átomo de hidrógeno en cada extremo. Ésta es la fórmula general para los alcanos sin ramificar (cadenas lineales). Estos alcanos sólo difieren en el número de grupos metileno de la cadena. Si la molécula contiene n átomos de carbono, debe contener $(2n + 2)$ átomos de hidrógeno. La Figura 3.1 muestra esta representación de la estructura de los alcanos y cómo conduce a la fórmula general C_nH_{2n+2}.

TABLA 3.2 Fórmulas y propiedades físicas de los alcanos lineales, llamados *n*-alcanos

Alcano	Número de carbonos	Estructura	Fórmula	Punto de ebullición (°C)	Punto de fusión (°C)	Densidad[a]
metano	1	$H—CH_2—H$	CH_4	−164	−183	0.55
etano 2	$H—(CH_2)_2—H$	C_2H_6	−89	−183	0.51	
propano	3	$H—(CH_2)_3—H$	C_3H_8	−42	−189	0.50
butano 4	$H—(CH_2)_4—H$	C_4H_{10}	0	−138	0.58	
pentano	5	$H—(CH_2)_5—H$	C_5H_{12}	36	−130	0.63
hexano	6	$H—(CH_2)_6—H$	C_6H_{14}	69	−95	0.66
heptano	7	$H—(CH_2)_7—H$	C_7H_{16}	98	−91	0.68
octano 8	$H—(CH_2)_8—H$	C_8H_{18}	126	−57	0.70	
nonano	9	$H—(CH_2)_9—H$	C_9H_{20}	151	−51	0.72
decano	10	$H—(CH_2)_{10}—H$	$C_{10}H_{22}$	174	−30	0.73
undecano	11	$H—(CH_2)_{11}—H$	$C_{11}H_{24}$	196	−26	0.74
dodecano	12	$H—(CH_2)_{12}—H$	$C_{12}H_{26}$	216	−10	0.75
tridecano	13	$H—(CH_2)_{13}—H$	$C_{13}H_{28}$	235	−5	0.76
tetradecano	14	$H—(CH_2)_{14}—H$	$C_{14}H_{30}$	254	6	0.76
pentadecano	15	$H—(CH_2)_{15}—H$	$C_{15}H_{32}$	271	10	0.77
hexadecano	16	$H—(CH_2)_{16}—H$	$C_{16}H_{34}$	287	18	0.77
heptadecano	17	$H—(CH_2)_{17}—H$	$C_{17}H_{36}$	303	23	0.76
octadecano	18	$H—(CH_2)_{18}—H$	$C_{18}H_{38}$	317	28	0.76
nonadecano	19	$H—(CH_2)_{19}—H$	$C_{19}H_{40}$	330	32	0.78
eicosano	20	$H—(CH_2)_{20}—H$	$C_{20}H_{42}$	343	37	0.79
triacontano	30	$H—(CH_2)_{30}—H$	$C_{30}H_{62}$	>450	66	0.81

[a]Las densidades vienen dadas en g/mL a 20°C, excepto en el metano y etano, cuyas densidades se dan a la temperatura de sus puntos de ebullición.



▲ **Figura 3.1**
Ejemplos de la fórmula molecular general de los alcanos, C_nH_{2n+2}.

Las series de compuestos, como los *n*-alcanos, que sólo se diferencian en el número de grupos $—CH_2—$, se llaman series homólogas y a las sustancias que forman parte de la serie se las conoce como **homólogos**; por ejemplo, el butano es un homólogo del propano y éste lo es del etano.

A pesar de haber deducido la fórmula C_nH_{2n+2} para los *n*-alcanos, su uso no sólo está limitado a las moléculas lineales, cualquier isómero de uno de estos *n*-alcanos tiene la misma fórmula molecular; es decir, igual que el butano y el pentano tienen como fórmula general C_nH_{2n+2}, sus isómeros ramificados, isobutano, isopentano y neopentano, también tienen esa fórmula.

PROBLEMA 3.1

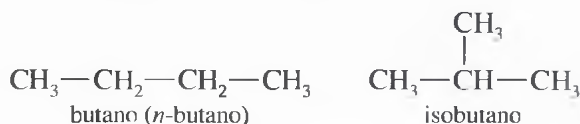
Usando la fórmula general de los alcanos:
(a) Prediga la fórmula molecular del alcano de cadena lineal C_{25}.
(b) Prediga la fórmula molecular del 4,6-dietil-12-(3,5-dimetiloctil)triacontano, un alcano que contiene 44 átomos de carbono.

3.3 Nomenclatura de los alcanos

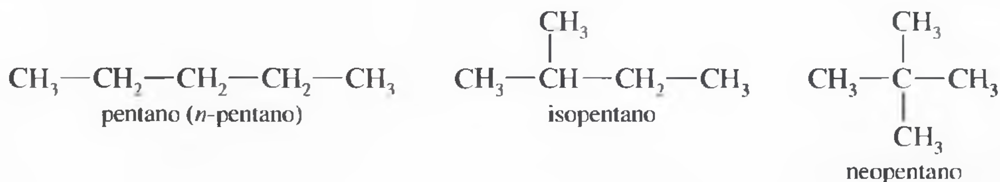
Los nombres *metano, etano, propano* y *butano* tienen raíces históricas. Desde el pentano en adelante, los alcanos se nombran utilizando el prefijo griego que indica el número de átomos de carbono más el sufijo *-ano* para identificar la molécula como un alcano. La Tabla 3.2 recoge los nombres y las propiedades físicas de los *n*-alcanos con más de veinte átomos de carbono.

3.3A Nombres comerciales

Si las estructuras de todos los alcanos no tuviesen ramificaciones (cadenas lineales), su nomenclatura sería sencilla. No obstante, la mayoría de los alcanos tienen isómeros constitucionales, por lo que se necesita una forma para nombrar todos esos isómeros. Por ejemplo, hay dos isómeros de fórmula C_4H_{10}; al isómero lineal simplemente se le llama *butano* (o *n-butano*, que quiere decir butano «normal») y al isómero ramificado se le llama *isobutano*, que quiere decir «isómero del butano».



A los tres isómeros del C_5H_{12} se les llama *pentano* (o *n-pentano*), *isopentano* y *neopentano*.



El *isobutano, isopentano* y *neopentano* son los **nombres comerciales** o **nombres comunes**, que son los nombres históricos que derivan del uso común. Con los nombres comerciales no se puede describir fácilmente el gran número de isómeros que hay para una determinada fórmula molecular cuando el número de átomos de carbono aumenta, ya que el número de isómeros aumenta rápidamente a medida que aumentan los átomos de carbono de la molécula. Por ejemplo, hay cinco isómeros constitucionales del hexano, 18 isómeros del octano y 75 isómeros del decano; se necesita una nomenclatura sistemática que permita nombrar moléculas complicadas sin tener que memorizar cientos de nombres comerciales.

3.3B La nomenclatura de la IUPAC o nomenclatura sistemática

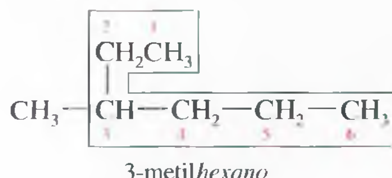
Un grupo de químicos, que representaban a diferentes países del mundo, se reunieron en 1892 para idear una forma de nombrar compuestos que fuera fácil de utilizar, requiriendo un mínimo de memorización, y lo suficientemente flexible para que incluso se pudiesen nombrar los compuestos orgánicos más complicados. Éste fue el primer encuentro del grupo al que se llamó Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (*International Union of Pure and Applied Chemistry*, **IUPAC** de forma abreviada). Este grupo internacional ha desarrollado un sistema detallado de nomenclatura que se conoce como **reglas de la IUPAC**. Las reglas de la IUPAC se aceptan en todo el mundo como la forma estándar de nombrar los compuestos orgánicos. La nomenclatura que se genera utilizando este sistema se conoce como **nomenclatura de la IUPAC** o **nomenclatura sistemática**.

La IUPAC trabaja consistentemente para nombrar muchas familias diferentes de compuestos. Consideraremos detalladamente la nomenclatura de los alcanos y ampliaremos estas reglas a otro tipo de compuestos según vayan apareciendo. El sistema de la IUPAC utiliza la cadena de mayor número de carbonos como la cadena principal, la cual se numera para poder localizar las cadenas laterales. Utilizaremos cuatro reglas para poder organizar todo el proceso de nomenclatura.

Regla 1: la cadena principal La primera regla de nomenclatura da el nombre de la estructura básica del compuesto:

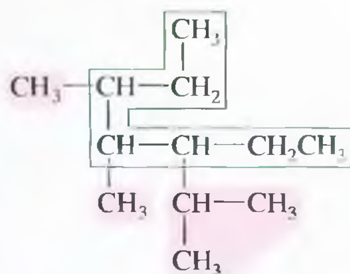
Encuentre la cadena de mayor número de átomos de carbono y use el nombre de esta cadena como nombre de la estructura básica del compuesto.

Por ejemplo, la cadena de átomos de carbono más larga en el compuesto siguiente contiene seis carbonos, por lo que el compuesto se nombra como derivado del *hexano*. La cadena más larga a veces no se encuentra en una línea horizontal; mira cuidadosamente para encontrarla.

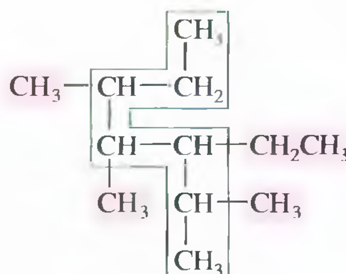


3-metil*hexano*

Los grupos que van unidos a la cadena principal se llaman **sustituyentes**, ya que cada uno de ellos ha sustituido a un átomo de hidrógeno de la cadena principal. Cuando hay dos cadenas que tienen la misma longitud (las más largas), se utiliza como cadena principal aquella que tiene el mayor número de sustituyentes. El compuesto siguiente contiene dos cadenas diferentes de siete carbonos, por lo que se nombra como *heptano*, y se elige como cadena principal la cadena de la derecha, ya que tiene más sustituyentes (en rojo) enlazados a la cadena.



incorrecta
cadena de siete carbonos, pero sólo tres sustituyentes



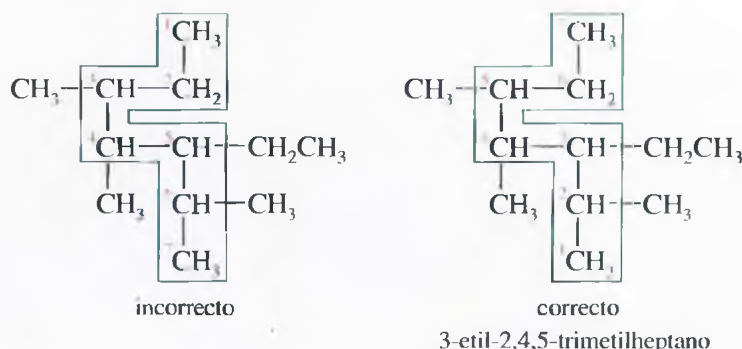
correcta
cadena de siete carbonos, cuatro sustituyentes

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS
Cuando busque la cadena más larga (para dar el nombre base), intente encontrar todas las cadenas diferentes de esa longitud. A menudo, la cadena más larga con el mayor número de sustituyentes no es obvia.

Regla 2: numeración de la cadena principal Para localizar los sustituyentes, se asigna un número a cada átomo de la cadena principal.

Numere la cadena más larga, comenzando por el extremo de la cadena más próximo a un sustituyente.

Se comienza numerando por el extremo más próximo a un sustituyente, para que los números localizadores de los carbonos sustituidos sean lo más bajos que sea posible. En la estructura del heptano de la derecha de la página 83, el comenzar a numerar desde arriba hacia abajo hace que el primer sustituyente se encuentre en el C3 (tercer átomo de carbono), pero si se numera desde abajo hacia arriba el primer sustituyente se encuentra en el C2. La numeración correcta es desde abajo hacia arriba. Si cada extremo tuviese un sustituyente a la misma distancia, se comenzaría por el extremo que tuviese más cerca el segundo sustituyente.

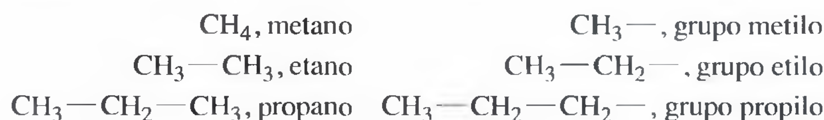

incorrecto

correcto
3-etil-2,4,5-trimetilheptano

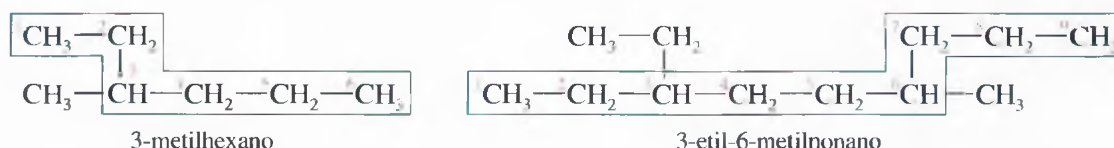
Regla 3: nomenclatura de los grupos alquilo Nomenclatura de los sustituyentes.

Nombre los sustituyentes que van unidos a la cadena más larga como **grupos alquilo**. Indique la localización de cada grupo alquilo por el número del átomo de carbono de la cadena principal al que va enlazado.

Los grupos alquilo se nombran reemplazando el sufijo *-ano* del alcano por *-ilo*. *Metano* se convierte en *metilo*, *etano* se convierte en *etilo*.



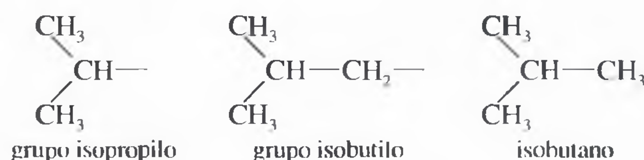
En los siguientes alcanos se muestra la utilización de la nomenclatura de los grupos alquilo.


3-metilhexano

3-etil-6-metilnonano

En la Figura 3.2 se nombran los grupos alquilo más comunes, aquellos que tienen cuatro o menos átomos de carbono. Los grupos *propilo* y *butilo* son grupos alquilo lineales de tres y cuatro carbonos. Estos grupos a menudo se nombran como grupos «*n*-propilo» y «*n*-butilo», para evitar la duda de qué clase de grupo propilo o butilo son.

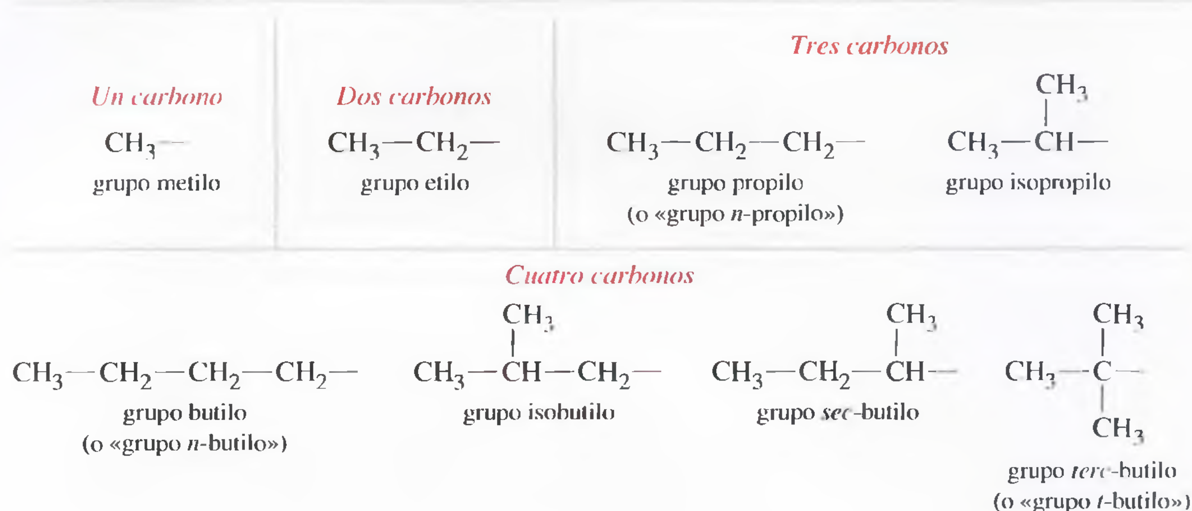
Los grupos alquilo ramificados más sencillos normalmente se conocen por nombres comunes. Los grupos isopropilo e isobutilo tienen la agrupación característica «iso» $(CH_3)_2CH$, como en el isobutano.


grupo isopropilo

grupo isobutilo

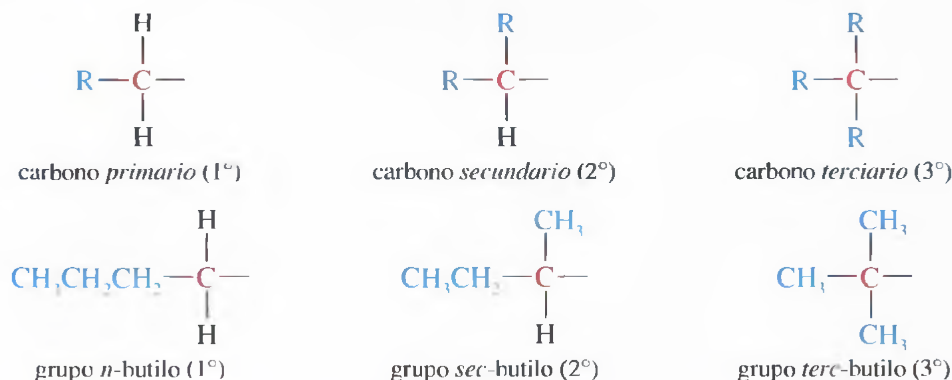
isobutano

La nomenclatura de los grupos como butilo *secundario* (*sec*-butilo) y butilo *terciario* (*terc*-butilo) se basa en el **grado de sustitución del alquilo** (del átomo de carbono a través del cual se une a la cadena principal.) En el grupo *sec*-butilo, el átomo de carbono



▲ **Figura 3.2**
Algunos grupos alquilo frecuentes.

unido a la cadena principal es **secundario** (2°), ya que está enlazado a otros dos átomos de carbono; en el grupo *terc*-butilo, es **terciario** (3°), ya que está enlazado a otros tres átomos de carbono. Tanto en el grupo *n*-butilo como en el isobutilo, los átomos de carbono unidos a la cadena principal son **primarios** (1°), al estar unidos a un solo átomo de carbono.

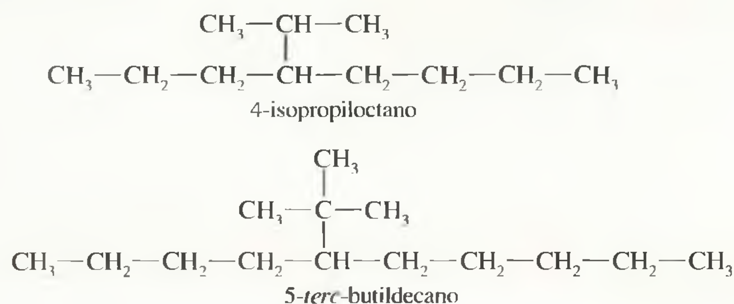


PROBLEMA RESUELTO 3.1

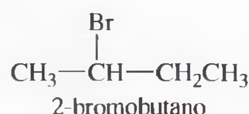
Represente las estructuras del 4-isopropiloctano y del 5-*terc*-butildecano.

SOLUCIÓN

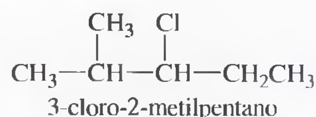
El 4-isopropiloctano tiene una cadena de ocho carbonos, con un grupo isopropilo en el cuarto carbono; el 5-*terc*-butildecano tiene una cadena de diez carbonos, con un grupo *terc*-butilo en el quinto carbono.



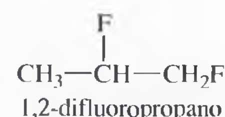
Los haloalcanos se pueden nombrar como los alcanos, tratando a los átomos de los halógenos como sustituyentes. Los halógenos que actúan como sustituyentes reciben los nombres de *fluoro-*, *cloro-*, *bromo-* y *yodo-*.



2-bromobutano



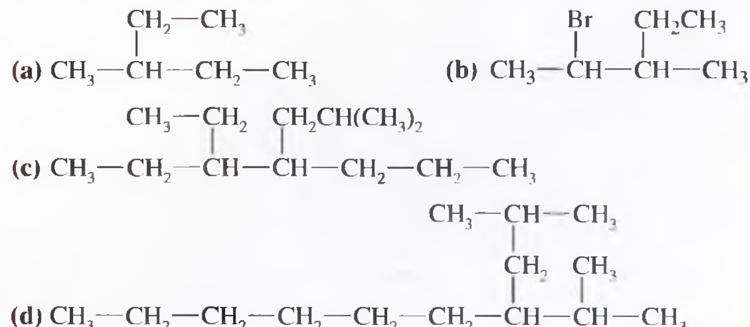
3-cloro-2-metilpentano



1,2-difluoropropano

PROBLEMA 3.2

Nombre los siguientes alcanos y haloalcanos:

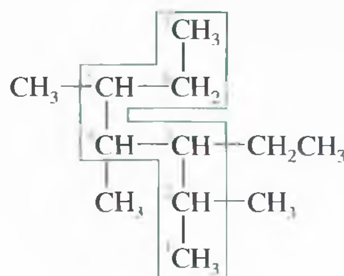


Regla 4: nomenclatura de compuestos con múltiples sustituyentes Esta última regla nos dice cómo se han de nombrar los compuestos con más de un sustituyente.

> Cuando haya dos o más sustituyentes, nómbrelos por orden alfabético. Cuando el mismo sustituyente alquilo esté presente dos o más veces, utilice los prefijos *di-*, *tri-*, *tetra-*, etc., para evitar repetir el nombre del grupo alquilo.

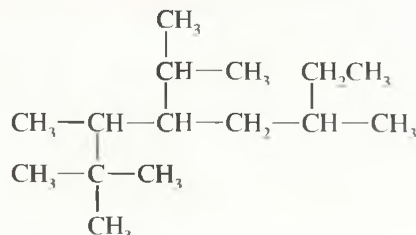
di- quiere decir 2	*penta-* quiere decir 5
tri- quiere decir 3	*hexa-* quiere decir 6
tetra- quiere decir 4	

Usando esta regla, se pueden nombrar estructuras complicadas. A continuación se nombrará el heptano de la pág. 83. Este compuesto tiene un grupo etilo en el C3 y tres grupos metilo en el C2, C4 y C5. El grupo etilo se nombra alfabéticamente antes que los grupos metilo.


3-etil-2,4,5-trimetilheptano

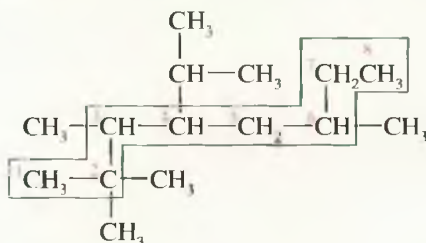
PROBLEMA RESUELTO 3.2

Diga el nombre sistemático (IUPAC) del siguiente compuesto:



SOLUCIÓN

La cadena de carbonos más larga contiene ocho átomos de carbono, por lo que este compuesto se nombra como octano. Si se numera de izquierda a derecha, el primer sustituyente se encontrará en C2; si se numera de derecha a izquierda, el primer sustituyente se encontrará en C3, por lo tanto, la numeración correcta es de izquierda a derecha.



Hay cuatro grupos metilo: dos en C2, uno en C3 y uno en C6. Estos cuatro grupos se nombrarán como «2,2,3,6-tetrametil...». Hay un grupo isopropilo en C4. Se nombran los grupos metilo e isopropilo por orden alfabético y se tendrá:

4-isopropil-2,2,3,6-tetrametiloctano

SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

Cuando se nombran los sustituyentes por orden alfabético, el prefijo *iso-* se considera como parte del nombre del grupo alquilo, pero no los prefijos que se separan con un guión. Es decir, el orden alfabético para isobutil corresponde a la *i*, pero en el caso del *n*-butil, *terc*-butil y *sec*-butil el orden alfabético corresponde a la *b*. El prefijo numeral *di-*, *tri-*, *tetra-*, etc. se ignora de cara al orden alfabético.

RESUMEN Reglas para la nomenclatura de alcanos

Para nombrar un alcano, se seguirán cuatro reglas:

1. Encontrar la cadena de átomos de carbono más larga.
2. Numerar la cadena más larga, comenzando por el extremo más próximo a un radical.
3. Nombrar los sustituyentes de la cadena más larga (como grupos alquilo). Localizar cada sustituyente por el número del átomo de carbono de la cadena principal al que esté enlazado.
4. Cuando haya dos o más sustituyentes, habrá que nombrarlos por orden alfabético. Si dos o más sustituyentes alquilo son *iguales*, se usarán los prefijos *di-*, *tri-*, *tetra-*, etc. (ignorando el orden alfabético), para evitar repetir el nombre del grupo alquilo.

PROBLEMA 3.3

Escriba las estructuras de los siguientes compuestos:

(a) 3-etil-3-metilpentano **(b)** 3-metil-5-propilnonano
(c) 4-*terc*-butil-2-metilheptano **(d)** 5-isopropil-3,3,4-trimetiloctano

PROBLEMA 3.4

Nombre, según las reglas de la IUPAC, los compuestos siguientes:

(a) $(CH_3)_2CHCH_2CH_3$

(b) $CH_3—C(CH_3)_2—CH_3$

(c) $CH_3CH_2CH_2CH—CH(CH_3)_2$ (con CH_2CH_3 sobre el CH)

(d) $CH_3—CH—CH_2—CH—CH_3$ (con CH_3 sobre el primer CH y CH_2CH_3 sobre el segundo CH)

(e) $CH_3CH_2CHCHCH_3$ (con $C(CH_3)_3$ sobre el primer CH y $CH(CH_3)_2$ bajo el segundo CH)

(f) $(CH_3)_3C—CH—CH_2CH_2CH_3$ (con $CH_3—CHCH_2CH_3$ sobre el CH)

PROBLEMA 3.5

Escriba las estructuras y nombre:

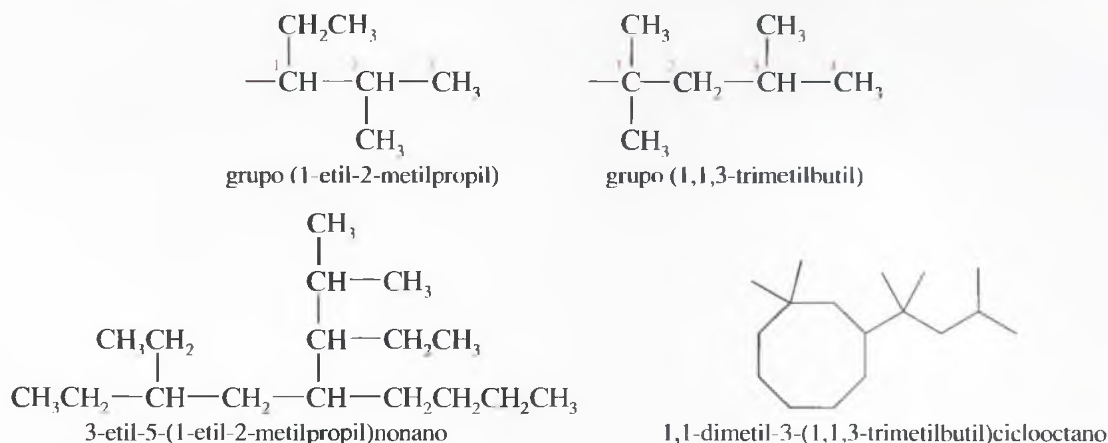
(a) los cinco isómeros del C_6H_{14} **(b)** los nueve isómeros del C_7H_{16}

SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

Compare siempre el número total de átomos de carbono del nombre con el número de átomos de carbono de la estructura para estar seguro de que concuerdan. Por ejemplo, el *isopropildimetil**octano*** deberá tener 3 + 2 + 8 átomos de carbono.

Sustituyentes complejos Los grupos alquilo complejos se nombran de acuerdo con un método sistemático, utilizando la cadena más larga del alquilo como esqueleto base del grupo alquilo. La estructura básica del grupo alquilo se numera comenzando por el átomo de carbono («carbono cabeza») a través del cual se une a la cadena principal. Los sustituyentes del grupo alquilo se nombran con sus correspondientes números localizadores y el

nombre del grupo alquilo complejo se pone entre paréntesis. Los ejemplos siguientes ilustran este método sistemático que se utiliza para nombrar los grupos alquilo complejos.



PROBLEMA 3.6

Represente las estructuras de los grupos siguientes y diga sus nombres más comunes.

(a) grupo (1-metiletil) **(b)** grupo (2-metilpropil)
(c) grupo (1-metilpropil) **(d)** grupo (1.1-dimetiletil)

PROBLEMA 3.7

Represente las estructuras de los compuestos siguientes:

(a) 4-(1-metiletil)heptano **(b)** 5-(1,2,2-trimetilpropil)nonano

PROBLEMA 3.8

Sin mirar las estructuras, dé una fórmula molecular para cada compuesto del Problema 3.7. Utilice los nombres de los grupos para determinar el número de átomos de carbono, a continuación utilice la regla $(2n + 2)$.

3.4 Propiedades físicas de los alcanos

Los alcanos se utilizan mayoritariamente como combustibles, disolventes y lubricantes. El gas natural, la gasolina, el queroseno, el aceite térmico, el aceite lubricante y la «cera» de parafina están formados principalmente por alcanos, con diferentes propiedades físicas que dependen de sus pesos moleculares (y de su estructura lineal o ramificada).



El petróleo flota en el agua. Observe cómo se extiende el petróleo (de la fuga del Exxon Valdez) por encima de la superficie del agua. Se usan mallas de contención formadas por fibras apolares que retienen las manchas de petróleo. Observe cómo la mayor parte del petróleo es recogido por estas mallas de recuperación.

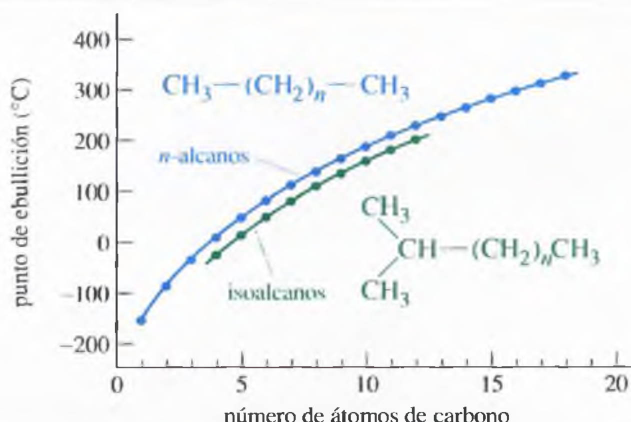
3.4A Solubilidad y densidad de los alcanos

Los alcanos son apolares, por lo que se disuelven en disolventes orgánicos apolares o débilmente polares. Se dice que son **hidrofóbicos** («repelen el agua»), ya que no se disuelven en agua. Son buenos lubricantes y protectores de los metales, ya que evitan que el agua haga contacto con la superficie del metal y provoque su corrosión.

Las densidades de los *n*-alcanos se encuentran en la Tabla 3.2 (página 81). Los alcanos tienen unas densidades aproximadas de 0.7 g/mL, comparadas con la densidad de 1.0 g/mL del agua. Como los alcanos son menos densos que el agua e insolubles en ella, una mezcla de un alcano (como la gasolina o el aceite) y agua se separa rápidamente en dos fases, quedando el alcano en la parte superior.

3.4B Puntos de ebullición de los alcanos

La Tabla 3.2 también muestra los puntos de ebullición y de fusión de los alcanos lineales. Los puntos de ebullición aumentan ligeramente a medida que aumenta el número de átomos de carbono y, por tanto, las masas moleculares. Las moléculas más grandes tienen mayores áreas superficiales, por lo que aumenta la atracción intermolecular de van der Waals. Este aumento de atracción ha de ser vencido para que se produzca la vaporización y la ebullición. Como consecuencia, una molécula más grande, con mayor área superficial y con atracciones de van der Waals más fuertes, tiene una temperatura de ebullición más alta.



◀ **Figura 3.3**
Puntos de ebullición de los alcanos. Se comparan los puntos de ebullición de los alcanos lineales (azul) con los de los alcanos ramificados (verde). Como tienen áreas superficiales más pequeñas, los alcanos ramificados tienen puntos de ebullición más bajos que los alcanos lineales.

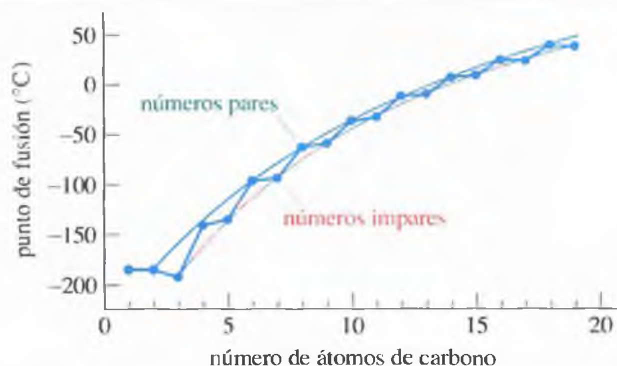
El gráfico de los puntos de ebullición de los *n*-alcanos respecto al número de átomos de carbono (línea azul de la Figura 3.3) muestra el aumento de los puntos de ebullición a medida que aumenta la masa molecular. Cada grupo CH_2 adicional hace que el punto de ebullición aumente unos 30°C hasta aproximadamente los alcanos de diez carbonos y unos 20°C en alcanos de más de diez carbonos.

La línea verde de la Figura 3.3 representa los puntos de ebullición de algunos alcanos ramificados. En general, un alcano ramificado tiene un punto de ebullición más bajo que el del *n*-alcano con el mismo número de átomos de carbono. Esta diferencia en los puntos de ebullición se debe a que los alcanos ramificados son más compactos, con menos área superficial para las interacciones por fuerzas de London.

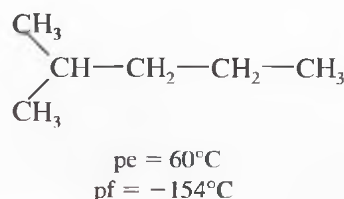
3.4C Puntos de fusión de los alcanos

La línea azul de la Figura 3.4 representa la variación de los puntos de fusión de los *n*-alcanos con el número de átomos de carbono. Al igual que los puntos de ebullición, los puntos de fusión aumentan al aumentar la masa molecular. El gráfico de los puntos de fusión, sin embargo, no es uniforme. Los alcanos con un número par de átomos de carbono se empaquetan mejor en una estructura sólida, por lo que se necesitan altas temperaturas para fundirlos. Los alcanos con número impar de átomos de carbono no se empaquetan tan bien, por lo que funden a temperaturas más bajas. La gráfica con forma de sierra de los puntos de fusión se uniformiza si se representan líneas separadas (verde y rojo) para los alcanos que tienen un número de átomos de carbono par o impar.

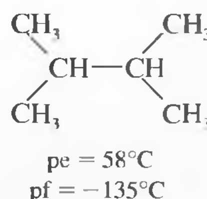
El hecho de que una cadena esté ramificada también afecta al punto de fusión del alcano. Un alcano ramificado generalmente funde a una temperatura *más alta* que la del *n*-alcano con el mismo número de átomos de carbono. La ramificación de un alcano da lugar a una estructura tridimensional sólida más compacta en la que las moléculas pueden empaquetarse más fácilmente, incrementando el punto de fusión. Los puntos de ebullición y de fusión de los tres isómeros de fórmula C_6H_{14} muestran que los puntos de ebullición decrecen y los puntos de fusión aumentan a medida que la molécula se hace más ramificada y más compacta.



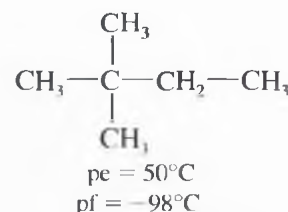
◀ **Figura 3.4**
Puntos de fusión de los alcanos. La curva de los puntos de fusión de los *n*-alcanos de número par de átomos de carbono es ligeramente superior a la curva para los alcanos con número impar de carbonos.



pe = 60°C
pf = −154°C



pe = 58°C
pf = −135°C



pe = 50°C
pf = −98°C

PROBLEMA 3.9

Escriba los compuestos siguientes por orden creciente de su punto de ebullición.

(a) hexano, octano y decano

(b) octano, $(CH_3)_3C—C(CH_3)_3$ y $CH_3CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$

PROBLEMA 3.10 Fusión

Repita el Problema 3.9, escribiendo los compuestos por orden creciente de su punto de ebullición.

3.5 Aplicaciones y fuentes de los alcanos

La destilación permite separar los alcanos en fracciones con puntos de ebullición similares. Estas fracciones son apropiadas para diferentes usos, dependiendo de sus propiedades físicas tales como la volatilidad y la viscosidad.

3.5A Aplicaciones más importantes de los alcanos

C_1–C_2 Los primeros cuatro alcanos (metano, etano, propano y butano) son gases a temperatura ambiente y a presión atmosférica. El metano y el etano son difíciles de licuar, por lo que generalmente se manejan como gases comprimidos; sin embargo, el metano y el etano se pueden licuar enfriándolos a muy bajas temperaturas (*criogenia*). El *gas natural licuado*, constituido principalmente por metano, se puede transportar mejor, en tanques refrigerados especiales, que como gas comprimido.



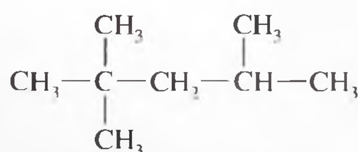
El propano se utiliza como combustible en los vehículos, ya que ayuda a reducir la polución del aire en las áreas urbanas.

C_3–C_4 El propano y el butano se licuan fácilmente a temperatura ambiente y a presiones moderadas. Estos gases, obtenidos a menudo junto con el petróleo líquido, se almacenan en cilindros a baja presión, constituyendo el denominado *gas licuado del petróleo* (GLP). El propano y el butano son buenos combustibles, se utilizan para calefacción y en los motores de combustión interna. Su combustión es «limpia», por lo que raramente son necesarios sistemas de control de la polución. En muchas áreas agrícolas sustituyen a la gasolina y al gasoil de los tractores, ya que son más económicos. El propano y el butano han reemplazado de forma extensiva a los Freones® (*véase* Sección 6.3D) como propelentes en los envases de los aerosoles. A diferencia de los alcanos, los Freones® (clorofluorocarbonos) son uno de los responsables del daño que sufre la capa de ozono que protege a la Tierra.

C_5–C_8 Estos cuatro alcanos son líquidos volátiles. Los isómeros del pentano, hexano, heptano y octano son los constituyentes principales de la gasolina. Su volatilidad es crucial para su uso como combustible en los motores de combustión interna, ya que el sistema de inyección lanza sólo una pequeñísima cantidad de gasolina en la válvula de admisión de aire según éste va entrando. Si la gasolina no se evaporase rápidamente, llegaría al cilindro en forma de gotas. Las gotas no pueden arder tan eficientemente como el vapor, por lo que el motor generaría humo (por combustión incompleta) y tendría un bajo rendimiento de recorrido por litro de gasolina.

Además de ser volátil, la gasolina debe minimizar el daño potencial producido por la combustión explosiva precoz (antes de la fase de compresión), conocida como *detonación*. Las propiedades antidetonantes se miden por el **número de octanos** que se asignan comparando la gasolina con una mezcla de *n*-heptano (mal detonante) e isooctano (2,2,4-trimetilpentano, que no es propenso a detonar). Para asignar el octanaje a una gasolina se utiliza en un motor de prueba con proporciones de compresión variable. Las proporciones de compresión más altas inducen la detonación, es decir, se aumenta la proporción de compresión hasta que comienza la detonación. Hay tablas disponibles que muestran el porcentaje de isooctano en una mezcla isooctano/heptano que detona a cualquier proporción de compresión. El número de octanos asignados a una gasolina es simplemente el porcentaje de isooctano en una mezcla isooctano/heptano que comienza a detonar a esa proporción de compresión.





n-heptano (0 octanos)
propenso a detonar

2,2,4-trimetilpentano (100 octanos)
«isooctano», resiste la detonación

C_9–C_{16} Estos alcanos son líquidos de punto de ebullición más alto y algo viscosos. Forman parte del queroseno, combustible de los aviones, y del gasoil, combustible de los motores diésel. El **queroseno,** que tiene el punto de ebullición más bajo de estos combustibles, antes se utilizaba ampliamente, pero ahora es difícil de encontrar; es menos volátil que la gasolina y menos propenso a formar mezclas explosivas. El queroseno se usaba en las lámparas de queroseno y en estufas de calefacción, que usaban mechas para permitir que este combustible más pesado ardiera. El combustible de aviación es similar al queroseno, pero mucho más refinado y menos oloroso.

El gasoil no es muy volátil, por lo que no se evapora en la válvula de admisión de aire. En un motor diésel, el gasoil se pulveriza directamente, en la parte superior del cilindro, en el momento en que se produce la compresión. El aire caliente altamente comprimido en el cilindro hace que el gasoil queme rápidamente fluyendo y evaporándose según se va quemando. Algunos de los alcanos del gasoil tienen puntos de solidificación ligeramente altos y pueden solidificar en agua fría. Esta solidificación parcial hace que el gasoil se convierta en una masa semisólida cérea. Los propietarios de motores diésel de climas fríos a menudo mezclan una pequeña cantidad de gasolina con gasoil en el invierno. La gasolina añadida disuelve los alcanos solidificados, permitiendo que sean bombeados a los cilindros con más facilidad.

Igual o mayor que C_{16} Los alcanos con más de 16 átomos de carbono se utilizan frecuentemente como lubricantes y combustibles. A veces se les conoce como aceites «minerales», ya que se obtienen a partir del petróleo, que era considerado un mineral.

La «cera» de parafina no es realmente una cera, sino una mezcla purificada de alcanos de masa molecular alta con puntos de fusión por encima de la temperatura ambiente. Las verdaderas ceras son ésteres de cadena larga, y de ellas se hablará en el Capítulo 25.

3.5B Fuentes de los alcanos. Refinado del petróleo

Los alcanos derivan principalmente del petróleo, son subproductos del mismo. El *petróleo*, con frecuencia llamado *crudo*, es bombeado a través de pozos que alcanzan yacimientos, en el interior de la corteza terrestre, que contienen los hidrocarburos derivados de la materia orgánica transformada procedente de organismos vivos prehistóricos (plantas y plancton). Los componentes principales del petróleo crudo son los alcanos, algunos hidrocarburos aromáticos y otros compuestos, no deseados, que contienen nitrógeno y azufre. La composición del petróleo y la cantidad de contaminantes que lleva varía de una explotación a otra, por lo que la refinería de petróleo debe ajustar sus condiciones de trabajo para procesar un tipo u otro de crudo petrolífero. Debido a sus diferentes calidades, se pagan distintos precios por el crudo ligero de Arabia, por el crudo del oeste de Texas y por otras clases de petróleo crudo.

El primer paso para refinar el petróleo consiste en una destilación fraccionada cuidadosa. Los productos de esa destilación no son alcanos puros sino mezclas de alcanos con un intervalo de puntos de ebullición adecuado. La Tabla 3.3 muestra las fracciones más importantes que se obtienen de la destilación del petróleo crudo.

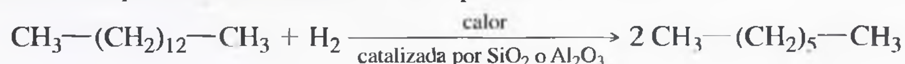


La gran torre de destilación de la izquierda se utiliza para separar el petróleo en fracciones, basándose en la diferencia de sus puntos de ebullición. El reactor de *cracking* catalítico de la derecha utiliza catalizadores y altas temperaturas para romper moléculas grandes en otras más pequeñas.

TABLA 3.3 Principales fracciones obtenidas por destilación del crudo de petróleo

Intervalo de ebullición (°C)	Número de carbonos	Fracción	Uso
inferior a 30°	2-4	gas de petróleo	gas licuado para calefacción
30°-180°	4-9	gasolina	combustible de motor de explosión
160°-230°	8-16	queroseno	calefacción y combustible de aviación
200°-320°	10-18	gasoil	combustible de motor diésel
300°-450°	16-30	aceite pesado	calefacción, lubricación
>300° (vacío)	>25	fueloil	
		«cera» de parafina	
residuo	>35	asfalto	

Después de la destilación, el **cracking catalítico** transforma alguna de las fracciones menos valiosas en productos más apreciados y de mayor consumo. El *cracking* catalítico consiste en calentar los alcanos en presencia de materiales que catalicen la ruptura de moléculas grandes para formar otras más pequeñas. El *cracking* con frecuencia se utiliza para transformar fracciones de punto de ebullición alto en mezclas de hidrocarburos que puedan mezclarse con gasolina. Cuando el *cracking* se realiza en presencia de hidrógeno (***hidrocracking***), el resultado es una mezcla de alcanos, libres de impurezas de azufre y nitrógeno. La reacción siguiente ilustra el *hidrocracking* catalítico de una molécula de tetradecano para obtener moléculas de heptano:



3.5C Gas natural

El *gas natural* antes se consideraba un producto de desecho de la producción de petróleo y se destruía quemándolo. Ahora el gas natural es un recurso natural igualmente valioso que se extrae, se almacena y se utiliza en todo el mundo. Aproximadamente está formado por un 70% de metano, un 10% de etano y un 15% de propano, dependiendo de la fuente de origen del gas; también contiene pequeñas cantidades de otros hidrocarburos y contaminantes. A menudo se encuentra por encima de las bolsas de petróleo, incluso en lugares donde existe muy poco o nada de petróleo. Se utiliza principalmente como combustible doméstico y para generar electricidad; también es importante como materia de partida para la producción de fertilizantes.

3.6 Reacciones de los alcanos

Los alcanos son los compuestos orgánicos de menor reactividad. Su baja reactividad hace que también se les llame **parafinas.** La palabra *parafina* proviene del latín *parum*, que quiere decir «muy pequeño», y *affinis*, «afinidad». Los químicos observaron que los alcanos no reaccionaban con ácidos o bases fuertes ni con la mayoría de otros reactivos. Se atribuyó esta baja reactividad a la falta de afinidad por otros reactivos, por lo que se les denominó «parafinas».

La mayoría de las reacciones de los alcanos tienen lugar en condiciones enérgicas o a alta temperatura. Estas condiciones son un inconveniente para un laboratorio, ya que se requiere un equipamiento especial y la velocidad de reacción es difícil de controlar. En las reacciones de los alcanos a menudo se forman mezclas de productos que son difíciles de separar; sin embargo, estas mezclas pueden ser de importancia comercial para una industria, donde los productos se pueden aislar y venderse de forma separada. Los métodos más actuales de funcionalización selectiva pueden cambiar eventualmente esta imagen; sin embargo, por ahora, son raras las aplicaciones en el laboratorio de las siguientes reacciones de los alcanos, aunque se utilizan ampliamente en la industria química e incluso en los hogares y en los coches.

La combustión es la reacción más frecuente de los alcanos. Un rayo inició este fuego en un tanque que contenía 12 millones de litros de gasolina en el tanque de almacenamiento de la Shell Oil Co., en Woodbridge, New Jersey (11 de junio de 1996).

3.6A Combustión

La **combustión** es una oxidación rápida que transcurre a temperaturas altas, transformando los alcanos en dióxido de carbono y agua. En este tipo de reacción se necesita poco control, excepto para moderar la temperatura y controlar la relación combustible/aire con objeto de conseguir una combustión eficiente.



Ejemplo



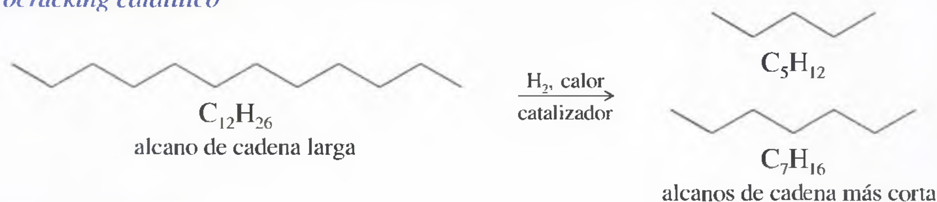
Desgraciadamente, la combustión de la gasolina y del fueloil contaminan el aire y agotan las reservas de petróleo que son necesarias para la fabricación de lubricantes y como materias primas para la industria química. Las energías solar y nuclear causan menor contaminación y no agotan estos importantes recursos. No obstante, la utilización de los recursos energéticos alternativos, anteriormente mencionados, es menos eficaz o más cara (respectivamente) que la de aquellos que se basan en la combustión de alcanos (y tampoco está exenta de problemas medioambientales, como en el caso de la energía nuclear).

3.6B *Cracking* e *hidrocracking*

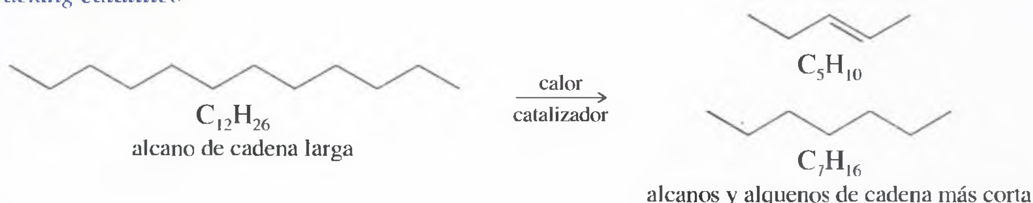
Como se dijo en la Sección 3.5B, el ***cracking*** catalítico, a altas temperaturas, de los hidrocarburos de cadena larga da lugar a hidrocarburos de menor número de átomos de carbono. Normalmente el proceso del *cracking* se hace bajo unas condiciones que den un rendimiento máximo en gasolina. En el ***hidrocracking*** se añade hidrógeno para obtener hidrocarburos saturados. El *cracking* sin hidrógeno da mezclas de alcanos y alquenos.

La combustión incompleta de la gasolina y otros combustibles de los motores de explosión libera cantidades significativas de compuestos orgánicos volátiles (VOC, *Volatile Organic Compounds*) a la atmósfera. Los VOC están formados por alcanos de cadena corta, alquenos, compuestos aromáticos y otros hidrocarburos. Los VOC son contribuyentes importantes a la contaminación del aire y originan enfermedades cardiacas y respiratorias.

Hidrocracking catalítico



Cracking catalítico



3.6C Halogenación

Los alcanos pueden reaccionar con los halógenos (F_2, Cl_2, Br_2, I_2) para formar haluros de alquilo. Por ejemplo, el metano reacciona con cloro (Cl_2) para formar clorometano (cloruro de metilo), diclorometano (cloruro de metileno), triclorometano (cloroformo) y tetraclorometano (tetracloruro de carbono).



$$CH_4 + Cl_2 \xrightarrow{\text{calor o luz}} CH_3Cl + CH_2Cl_2 + CHCl_3 + CCl_4 + HCl$$

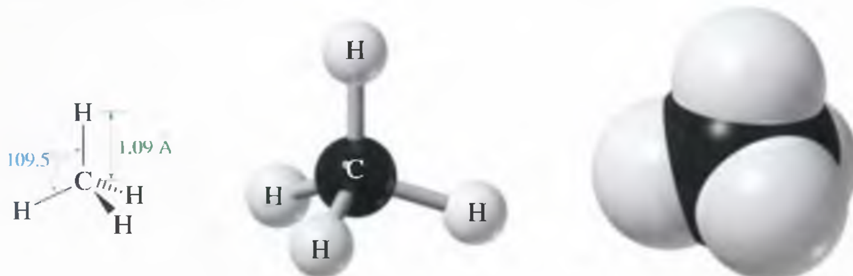
Normalmente se necesita calor o luz para iniciar una reacción de **halogenación**. Las reacciones de los alcanos con cloro y bromo transcurren a velocidades moderadas y son fáciles de controlar; no obstante, las reacciones con fluor a menudo son demasiado rápidas y es difícil controlarlas. El yodo o no reacciona o lo hace lentamente. En el Capítulo 4 se hablará de la halogenación de los alcanos.

3.7 Estructura y conformaciones de los alcanos

A pesar de que los alcanos no son tan reactivos como otras clases de compuestos orgánicos, tienen en común muchas características estructurales. Usaremos los alcanos sencillos como ejemplos para estudiar alguna de las propiedades de los compuestos orgánicos, tales como la estructura de los átomos de carbono con hibridación sp^3 y las propiedades de los enlaces sencillos C—C y C—H.

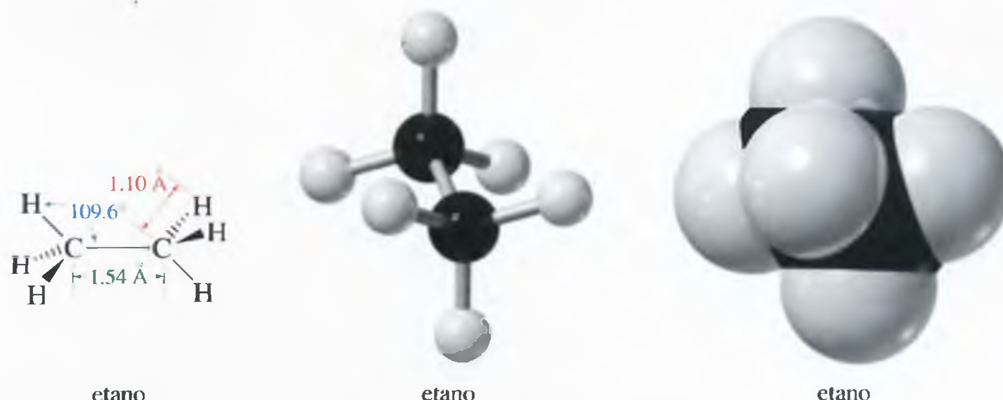
3.7A Estructura del metano

El alcano más sencillo es el *metano*, CH_4. El metano es perfectamente tetraédrico, con los ángulos de enlace de 109.5° predichos para la hibridación sp^3 del carbono. Los cuatro átomos de hidrógeno están unidos por enlaces covalentes al átomo de carbono central, con longitudes de enlace de 1.09 Å.

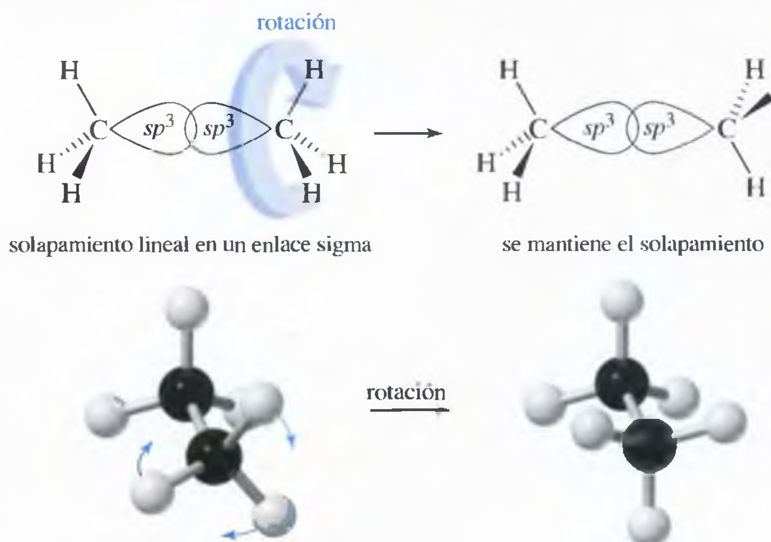


3.7B Conformaciones del etano

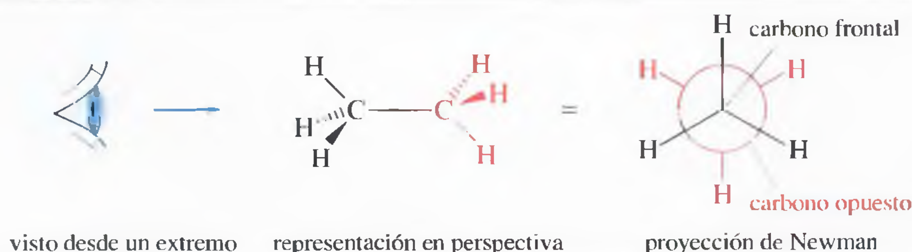
El *etano*, alcano de dos carbonos, está formado por dos grupos metilo, que solapan dos orbitales híbridos sp^3 para formar un enlace sigma entre ellos.



Los dos grupos metilo no están fijos en una posición determinada ya que son libres para rotar alrededor del enlace sigma central que conecta los dos átomos de carbono. El solapamiento sigue siendo lineal aunque se produzca el giro. Las diferentes disposiciones que se forman debido a la rotación en torno al enlace sencillo se llaman **conformaciones**, y a una conformación determinada de mínima energía se le llama **confórmero** o isómero conformacional. Los confórmeros no se pueden aislar en la mayoría de los casos, ya que las moléculas están constantemente rotando, produciéndose todo tipo de conformaciones.

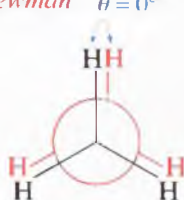


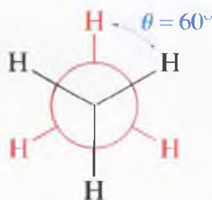
Cuando se quieren representar conformaciones de forma sencilla, a menudo se utilizan las **proyecciones de Newman**, que resultan de la observación de una molécula a lo largo del enlace que conecta dos átomos de carbono (Figura 3.5). El átomo de carbono frontal se representa por un punto del que parten tres radios separados 120° (tres enlaces que se unen en forma de Y). El carbono opuesto se representa por una circunferencia de la que

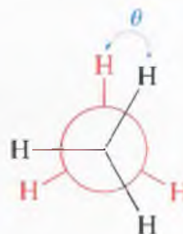


▶ **Figura 3.5**
En la proyección de Newman se mira desde un extremo al otro el enlace carbono-carbono.

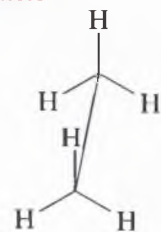
Proyecciones de Newman



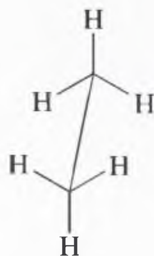




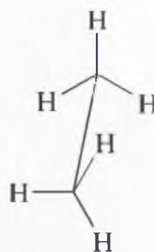
Estructuras de caballete



eclipsada, $\theta = 0°$



alternada, $\theta = 60°$



sesgada, θ = cualquier otro valor

◀ **Figura 3.6**
Conformaciones del etano. La conformación *eclipsada* tiene un ángulo diedro de $\theta = 0°$, y la conformación *alternada* de 60°. Cualquier otra conformación se conoce como conformación *sesgada*.

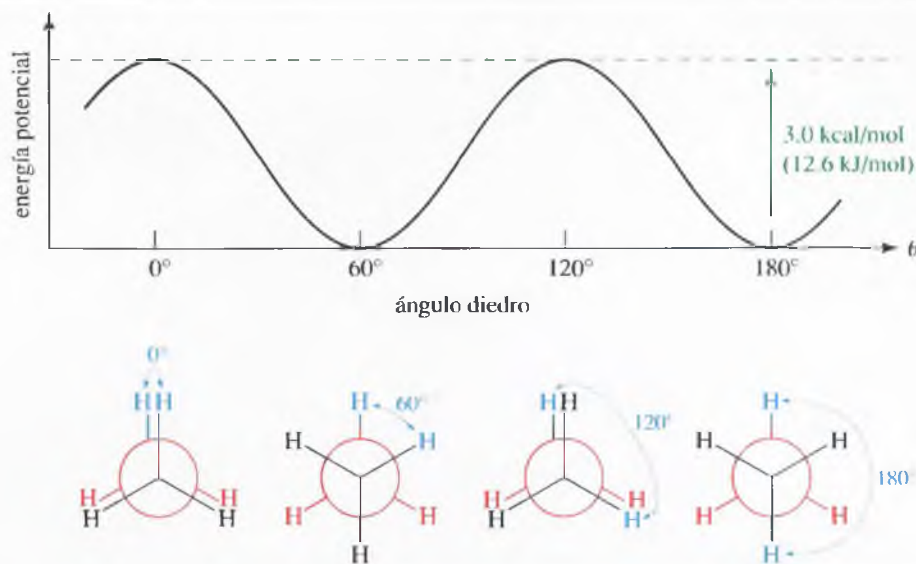
parten también tres enlaces dirigidos hacia fuera y separados, así mismo, 120°. Hasta que el lector se familiarice con las proyecciones de Newman, debería utilizar modelos moleculares y compararlos con las representaciones sobre el papel.

Para el etano es posible un número infinito de conformaciones, ya que el ángulo entre los átomos de hidrógeno de los carbonos frontal y opuesto puede adoptar un número infinito de valores. La Figura 3.6 utiliza las proyecciones de Newman y las estructuras de caballete para ilustrar alguna de esas conformaciones del etano. Las **estructuras de caballete** representan la molécula desde una perspectiva tal que forma un cierto ángulo con el eje del enlace central C—C. Estas estructuras, dependiendo de cómo se miren, pueden inducir a error. Generalmente se utilizan las proyecciones de Newman para representar conformaciones moleculares.

Cualquier conformación se puede especificar por su **ángulo diedro** (θ), ángulo entre los enlaces C—H del átomo de carbono frontal y los enlaces C—H del carbono opuesto en la proyección de Newman. Dos de las conformaciones tienen nombres especiales. La conformación con $\theta = 0°$ se llama **conformación eclipsada,** ya que en la proyección de Newman los átomos de hidrógeno del carbono frontal ocultan o eclipsan los átomos de hidrógeno del carbono opuesto. La conformación alternada, con $\theta = 60°$, dispone los átomos de hidrógeno del carbono opuesto alternados, en el punto medio, entre los átomos de hidrógeno del carbono frontal. Cualquier otra conformación intermedia se conoce como **conformación sesgada**.

En una muestra de gas etano a temperatura ambiente, las moléculas de etano están rotando y sus conformaciones están cambiando constantemente. No obstante, esas conformaciones no están igualmente favorecidas. La conformación de energía más baja es la conformación alternada, con las nubes de electrones de los enlaces C—H separadas lo máximo posible. En la conformación eclipsada, las nubes de electrones de los enlaces C—H están mucho más próximas. Esta conformación tiene aproximadamente una energía de 3.0 kcal/mol (12.6 kJ/mol) más alta que la de la conformación alternada. Tres kilocalorías no es un valor alto de energía y a temperatura ambiente la mayoría de las moléculas tienen la suficiente energía para vencer esta pequeña barrera rotacional.

La Figura 3.7 muestra cómo la energía potencial del etano cambia a medida que el enlace carbono-carbono rota. El eje *y* muestra la energía potencial relativa de las conformaciones más estables (alternadas.) El eje *x* muestra el incremento del ángulo diedro desde 0° (eclipsada) hasta 60° (alternada) y valores superiores, de forma que se van sucediendo las conformaciones eclipsadas y alternadas. A medida que el etano rota hacia una conformación eclipsada, su energía potencial aumenta, por lo que hay una cierta resistencia a la rotación. Esta resistencia al giro (torsión) se llama **tensión torsional** y a la energía de 3.0 kcal/mol (12.6 kJ/mol) requerida se le llama **energía torsional**.



▶ **Figura 3.7**
La energía torsional del etano en su conformación alternada es la más baja. La conformación eclipsada tiene una energía aproximadamente 3.0 kcal/mol (12.6 kJ/mol) más alta. A temperatura ambiente, esta barrera energética se vence fácilmente y las moléculas rotan constantemente.

El **análisis conformacional** es el estudio de las energías de las diferentes conformaciones. Muchas reacciones dependen de la posibilidad que tiene la molécula del reactivo de adoptar una conformación determinada. El análisis conformacional puede ayudar a predecir qué conformaciones están favorecidas y qué reacciones se producirán con más probabilidad. Se aplicará el análisis conformacional primero al propano y al butano y, después, a algunos cicloalcanos de interés.

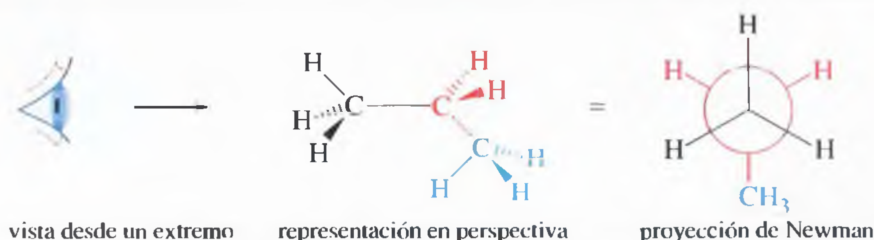
3.7C Conformaciones del propano

El *propano* es el alcano de tres átomos de carbono, con fórmula C_3H_8. La Figura 3.8 muestra una representación tridimensional del propano y una proyección de Newman con uno de los metilos hacia abajo.

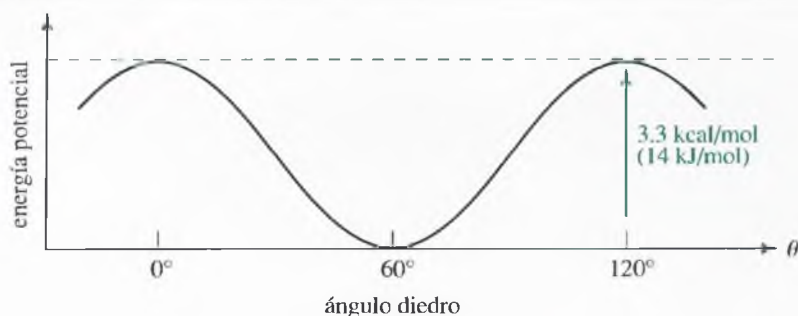
La Figura 3.9 muestra un gráfico de la energía torsional del propano cuando uno de los enlaces carbono-carbono está rotando. La energía torsional de la conformación eclipsada es aproximadamente de 3.3 kcal/mol (13.8 kJ/mol), sólo 0.3 kcal (1.2 kJ) más que la requerida para el etano. Aparentemente, la tensión torsional debida al eclipsamiento del enlace carbono-hidrógeno con el enlace carbono-metilo es sólo 0.3 kcal (1.2 kJ) mayor que la tensión de eclipsamiento de dos enlaces carbono-hidrógeno.

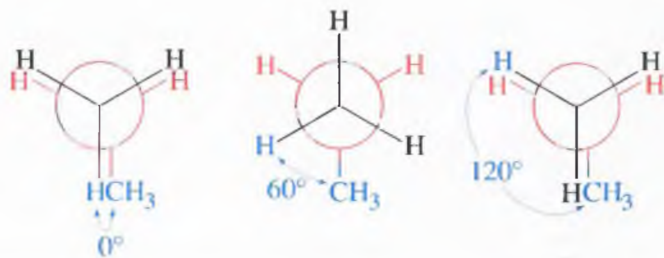
SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS
Un enlace C—H eclipsado con otro enlace C—H contribuye con una energía torsional de 1.0 kcal/mol (un tercio de la del etano eclipsado). Un enlace C—H eclipsado con un enlace C—CH_3 contribuye con 1.3 kcal/mol.

PROBLEMA 3.11
Represente una gráfica, similar a la de la Figura 3.9, de la tensión torsional del 2-metilpropano rotando alrededor del enlace entre C1 y C2. Muestre el ángulo diedro y represente la proyección de Newman para cada conformación alternada y eclipsada.



▶ **Figura 3.8**
Aquí se muestra la representación del propano en perspectiva y una proyección de Newman con uno de los enlaces carbono-carbono mirando hacia abajo.

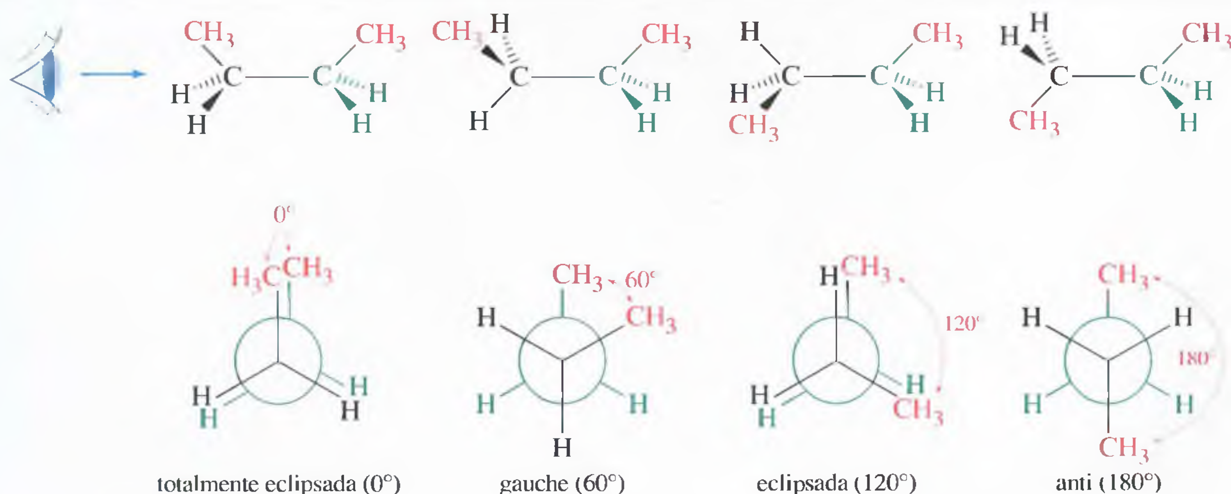




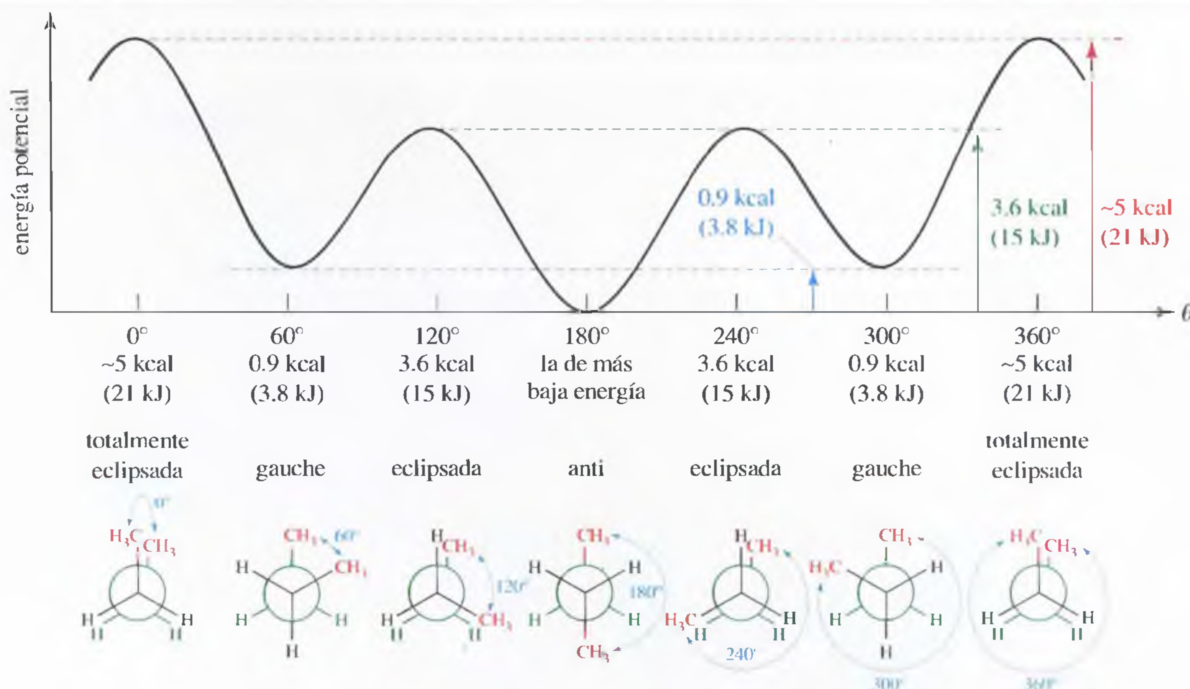
◀ **Figura 3.9**
Energía torsional del propano. Cuando un enlace C—C del propano gira, la energía torsional varía más o menos como en el caso del etano, pero con 0.3 kcal/mol (1.2 kJ/mol) de energía torsional adicional en la conformación eclipsada.

3.8 Conformaciones del butano

El *butano* es el alcano de cuatro carbonos, con fórmula molecular C_4H_{10}. Se llama *n*-butano cuando la cadena es lineal, pero en la realidad la cadena de átomos de carbono no es lineal. Los ángulos entre los átomos de carbono están próximos al ángulo de un tetraedro, aproximadamente 109.5°, y se producen rotaciones en torno a los enlaces carbono-carbono. La Figura 3.10 muestra las proyecciones de Newman que resultan de observar la molécula a lo largo del enlace central C2—C3, para cuatro conformaciones del butano. Construye el butano con los modelos moleculares y mira a lo largo del enlace C2—C3; observa que en este caso se ha definido el ángulo θ como el ángulo entre los dos grupos metilo de los extremos.



▲ **Figura 3.10**
Conformaciones del butano. Las rotaciones alrededor del enlace central del butano dan lugar a disposiciones moleculares diferentes. Tres de esas conformaciones tienen nombres específicos.



▲ **Figura 3.11**
Energía torsional del butano. La conformación *anti* es la de más baja energía y la conformación *totalmente eclipsada* es la de más alta energía.

Tres de las conformaciones mostradas en la Figura 3.10 tienen nombres especiales. Cuando los grupos metilo están en la misma dirección ($\theta = 0$), se eclipsan unos a otros. Esta conformación se conoce como **totalmente eclipsada** (o *simperiplanar*), para distinguirla de las otras conformaciones eclipsadas, por ejemplo $\theta = 120°$. Cuando $\theta = 60°$, la molécula de butano está alternada y los grupos metilo están a la derecha e izquierda uno de otro. Esta conformación a 60° se conoce como **gauche** (pronunciada *gōsh*), una palabra francesa que significa «izquierda».

Otra conformación alternada tiene lugar para $\theta = 180°$, con los grupos metilo colocados en posiciones opuestas. Esta conformación se conoce como **anti** (o *antiperiplanar*) ya que los grupos metilo están «opuestos».

3.8A Energía torsional del butano

En la Figura 3.11 se muestra un gráfico de las energías torsionales relativas de las conformaciones del butano. Todas las conformaciones alternadas (anti y gauche) tienen energía más baja que las conformaciones eclipsadas. La conformación anti es más baja en energía porque tiene los grupos metilo lo más lejos posible uno del otro. Las conformaciones gauche, con los grupos metilo separados 60°, tienen una energía 0.9 kcal (3.8 kJ) más alta que la conformación anti, ya que los grupos metilo están lo suficientemente próximos para que sus nubes de electrones comiencen a repelerse unas a otras. Utilice los modelos moleculares para comparar la proximidad de los grupos metilo en estas conformaciones.

3.8B Impedimento estérico

La conformación totalmente eclipsada es aproximadamente 1.4 kcal (5.9 kJ) más alta en energía que las otras conformaciones eclipsadas, ya que los grupos metilo de los extremos están tan próximos que sus nubes de electrones experimentan una fuerte repulsión. Esta clase de interferencia entre dos grupos voluminosos se conoce como **tensión estérica** o

impedimento estérico. La siguiente estructura muestra la interferencia entre los grupos metilo en la conformación totalmente eclipsada.



conformación totalmente eclipsada del butano

Rotando 60° la conformación totalmente eclipsada, hasta alcanzar una conformación gauche, se libera la mayor parte de la tensión estérica pero no toda. La conformación gauche es todavía 0.9 kcal/mol (3.8 kJ/mol) más alta en energía que la conformación anti más estable.

Lo que se ha aprendido de las conformaciones del butano puede ser aplicado a otros alcanos. Se puede predecir que los enlaces sencillos carbono-carbono tendrán conformaciones alternadas siempre que sea posible, para evitar el eclipsamiento de los grupos que estén unidos a ellos. Entre las conformaciones alternadas, la conformación anti es la preferida, ya que tiene la energía torsional más baja. No obstante, se debe recordar que a temperatura ambiente las moléculas tienen suficiente energía para que puedan rotar y pasar por todas las diferentes conformaciones. Las estabilidades relativas son importantes, ya que la mayoría de las moléculas adoptarán las conformaciones más estables antes que las menos estables.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

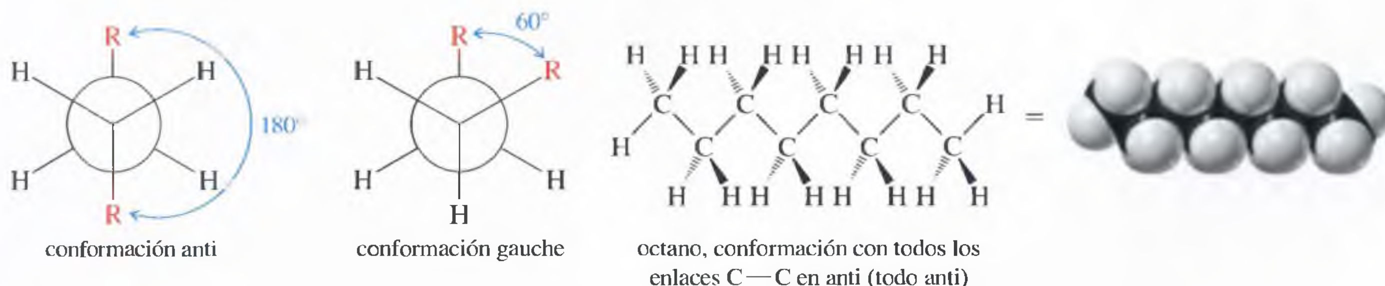
Un enlace C—CH_3 eclipsado con otro enlace C—CH_3 contribuye aproximadamente en 3 kcal/mol a la energía torsional. El butano totalmente eclipsado posee una energía de aproximadamente 5 kcal/mol, que resulta de la contribución de 1.0 kcal/mol de cada una de las dos interacciones entre enlaces C—H y de 3 kcal/mol debida al eclipsamiento metilo-metilo.

PROBLEMA 3.12

Represente una gráfica, similar a la de la Figura 3.11, de la energía torsional del 2-metilbutano rotando alrededor del enlace C2—C3.

3.9 Conformaciones de los alcanos de cadena larga

Los alcanos de cadena larga se parecen al butano en su preferencia por las conformaciones anti y gauche en torno a los enlaces carbono-carbono. La conformación de energía más baja para cualquier alcano de cadena lineal es la que tiene todos los enlaces carbono-carbono internos en conformaciones anti. Estas conformaciones anti dan a la cadena una forma en zigzag. A temperatura ambiente, los enlaces carbono-carbono internos rotan y muchas de las moléculas adoptan conformaciones gauche. Las conformaciones gauche «doblan» esta estructura ideal en zigzag; no obstante, frecuentemente se dibujan las cadenas de alcanos en zigzag para representar las disposiciones más estables.



conformación anti

conformación gauche

octano, conformación con todos los enlaces C—C en anti (todo anti)

PROBLEMA 3.13

Dibuje una representación en perspectiva de la conformación más estable del 3-metilhexano.

3.10 Cicloalcanos

Muchos compuestos orgánicos son **cíclicos**: contienen anillos de átomos. Los carbohidratos que utilizamos en la alimentación son cíclicos, los nucleótidos que constituyen el ADN y ARN son cíclicos, y muchos de los antibióticos que utilizamos para el tratamiento de las enfermedades son cíclicos. En este capítulo, se utilizan los cicloalcanos como ejemplo, para discutir las propiedades y estabilidad de los compuestos cíclicos.

Los **cicloalcanos** son alcanos que contienen anillos de átomos de carbono. Los cicloalcanos sencillos se nombran como los alcanos acíclicos (no cíclicos), utilizando el prefijo *ciclo-*, que indica la presencia de un anillo. Por ejemplo, el cicloalcano con cuatro átomos de carbono en el anillo se llama *ciclobutano*; el cicloalcano con siete átomos de carbono en el anillo se llama *cicloheptano*. A menudo se usan las fórmulas lineoangulares para representar los anillos de los cicloalcanos (Figura 3.12).

El ciclopropano se utilizaba antes como anestésico general ya que sus vapores, como los de otros alcanos y cicloalcanos, causan somnolencia y pérdida del conocimiento. Después de inhalarlo, el ciclopropano pasa de los pulmones, a la sangre. Debido a su naturaleza no polar, rápidamente abandona la sangre y atraviesa las membranas no polares que rodean el sistema nervioso central, donde produce anestesia. El ciclopropano ya no se utiliza como anestésico, ya que es altamente inflamable (como el éter) y puede causar explosiones al mezclarse con el aire.

3.10A Fórmulas moleculares generales de los cicloalcanos

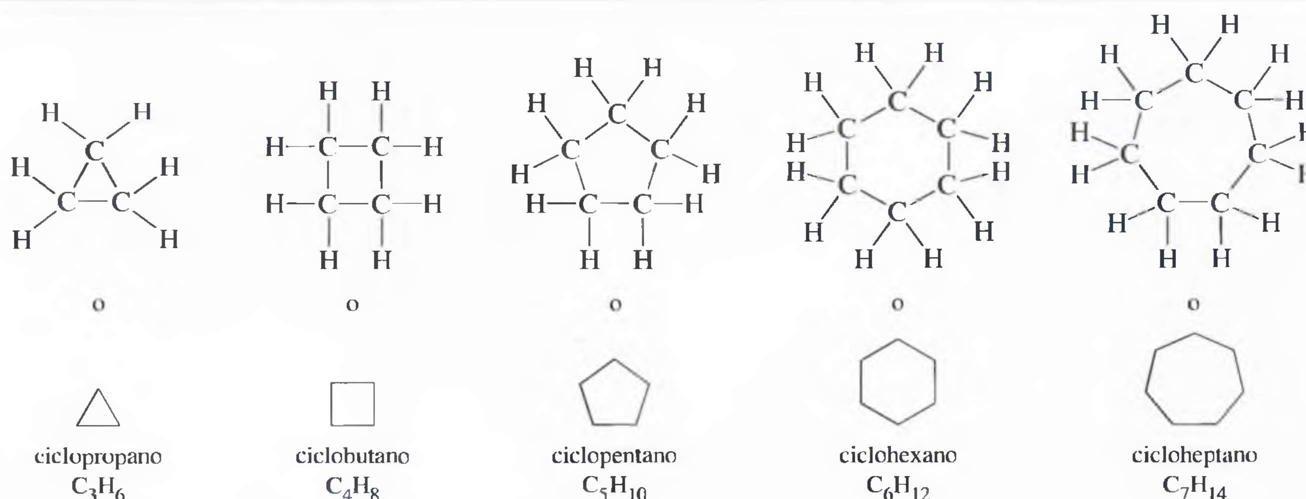
Los cicloalcanos más sencillos son anillos de grupos CH_2 (grupos metileno). Cada cicloalcano tiene exactamente doble número de átomos de hidrógeno que de carbono, por lo que la fórmula molecular general es C_nH_{2n}. Esta fórmula general tiene dos átomos de hidrógeno menos que la fórmula de los alcanos acíclicos ($2n + 2$), ya que un ciclo no tiene extremos, por lo que no se necesitan hidrógenos para saturar los extremos de la cadena.

3.10B Propiedades físicas de los cicloalcanos

La mayoría de los cicloalcanos se parecen a los compuestos acíclicos (no cíclicos) o alcanos de cadena abierta, en sus propiedades físicas y químicas. Son no polares, relativamente inertes, y con puntos de fusión y ebullición que dependen de sus masas moleculares. Los cicloalcanos se encuentran en la forma cíclica más compacta, por lo que sus propiedades físicas son similares a las de los alcanos ramificados, compactos. Las propiedades físicas de algunos cicloalcanos comunes se citan en la Tabla 3.4.

TABLA 3.4 Propiedades físicas de algunos cicloalcanos sencillos

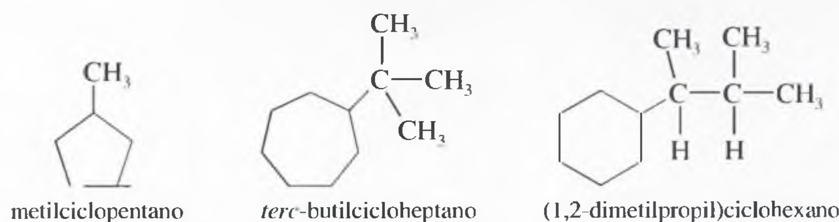
Cicloalcano	Fórmula	Punto de ebullición (°C)	Punto de fusión (°C)	Densidad
ciclopropano	C_3H_6	−33	−128	0.72
ciclobutano	C_4H_8	−12	−50	0.75
ciclopentano	C_5H_{10}	49	−94	0.75
ciclohexano	C_6H_{12}	81	7	0.78
cicloheptano	C_7H_{14}	118	−12	0.81
ciclooctano	C_8H_{16}	148	14	0.83



▲ **Figura 3.12**
Estructuras de algunos cicloalcanos.

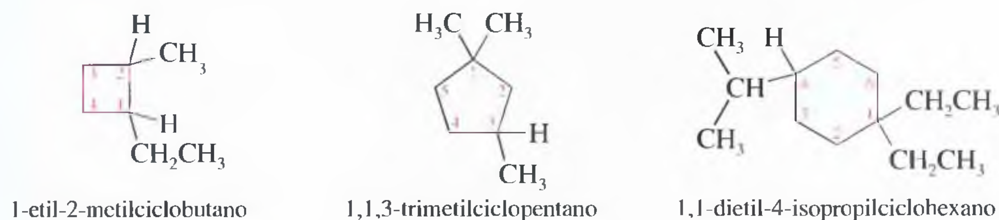
3.10C Nomenclatura de los cicloalcanos

Los cicloalcanos se nombran de forma parecida a los alcanos acíclicos. Los cicloalcanos sustituidos utilizan el cicloalcano como nombre base, nombrando a los grupos alquilo como sustituyentes. Si sólo hay un sustituyente, no se necesita numeración.



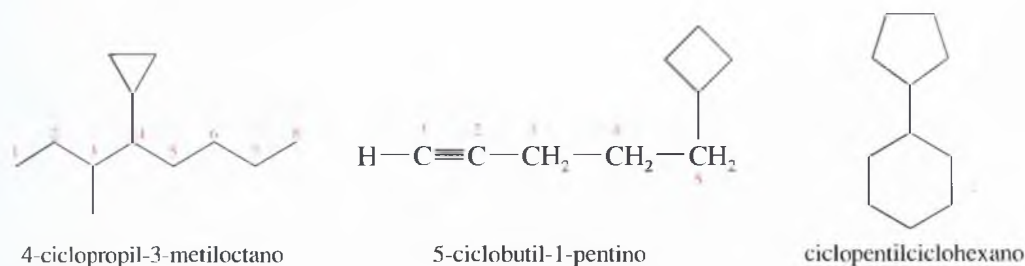
metilciclopentano *terc*-butilcicloheptano (1,2-dimetilpropil)ciclohexano

Si hay dos o más sustituyentes en el anillo, los carbonos del anillo se numeran dando el número más bajo posible a los carbonos que soportan los sustituyentes. Se comienza a numerar por uno de los carbonos del anillo que tenga sustituyentes y se continúa en la dirección que dé los números localizadores más bajos posibles al resto de sustituyentes. Para nombrar el hidrocarburo, se nombran los sustituyentes por orden alfabético y después el esqueleto cíclico base. Cuando se pueda comenzar a nombrar por cualquiera de dos grupos alquilo (por ejemplo en un cicloalcano disustituido), se hace por el que alfabéticamente esté primero.



1-etil-2-metilciclobutano 1,1,3-trimetilciclopentano 1,1-dietil-4-isopropilciclohexano

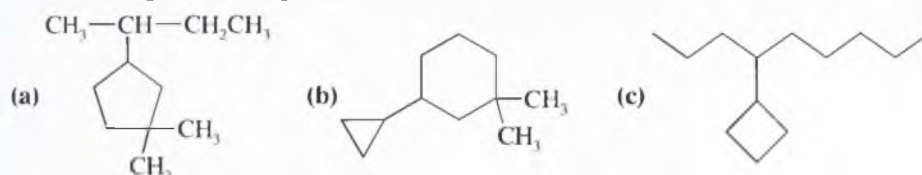
Cuando la parte acíclica de la molécula contiene más átomos de carbono que la parte cíclica (o cuando contiene un grupo funcional importante), la parte cíclica a veces se nombra como sustituyente cicloalquilo.



4-ciclopropil-3-metiloctano 5-ciclobutil-1-pentino ciclopentilciclohexano

PROBLEMA 3.14

Nombre los siguientes compuestos según las reglas de la IUPAC:



PROBLEMA 3.15

Represente la estructura y escriba la fórmula molecular de cada uno de los siguientes compuestos:

(a) Ciclododecano **(b)** Propilciclohexano
(c) Ciclopropilciclopentano **(d)** 3-etil-1,1-dimetilciclohexano

3.11 Isomería *cis-trans* en cicloalcanos

Los alcanos de cadena abierta experimentan rotaciones en sus enlaces sencillos carbono-carbono, por lo que son libres para adoptar cualquiera del infinito número de conformaciones posibles. Los alquenos tienen enlaces dobles rígidos que impiden la rotación, pero pueden dar lugar a isómeros *cis* y *trans*, que poseen diferentes orientaciones de los grupos sustituyentes del doble enlace (Sección 2.8). En este aspecto, los cicloalcanos son similares a los alquenos. Un cicloalcano tiene dos caras diferentes. Si dos sustituyentes se orientan hacia la misma cara, tendrán una disposición ***cis*** y si se orientan hacia caras opuestas, será ***trans***. Estos **isómeros geométricos** no se pueden convertir el uno en el otro sin romper o modificar los enlaces.

La Figura 3.13 compara los isómeros *cis-trans* del 2-buteno con los del 1,2-dimetilciclopentano. Haga modelos de estos compuestos para comprobar que el *cis-* y el *trans*-1,2-dimetilciclopentano no pueden convertirse el uno en el otro por simple rotación de los enlaces.

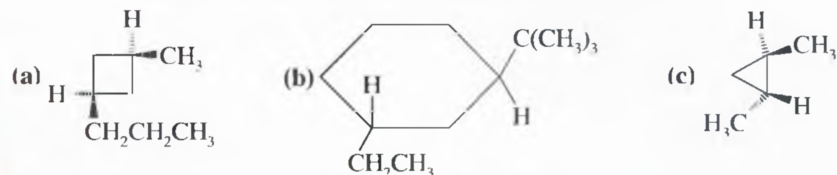
PROBLEMA 3.16

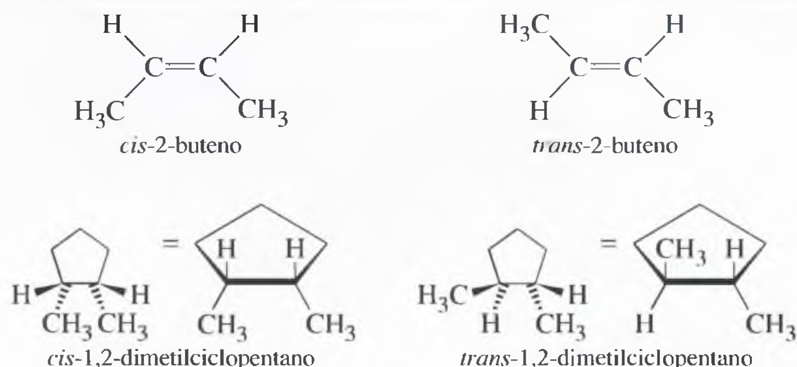
¿Cuál de los siguientes cicloalcanos es capaz de tener isomería geométrica (*cis-trans*)? Represente los isómeros *cis* y *trans*.

(a) 3-etil-1,1-dimetilciclohexano **(b)** 1,4-dimetilciclohexano
(c) 1-etil-3-metilciclopentano **(d)** 1-ciclopropil-2-metilciclohexano

PROBLEMA 3.17

Nombre los siguientes cicloalcanos según las reglas de la IUPAC:





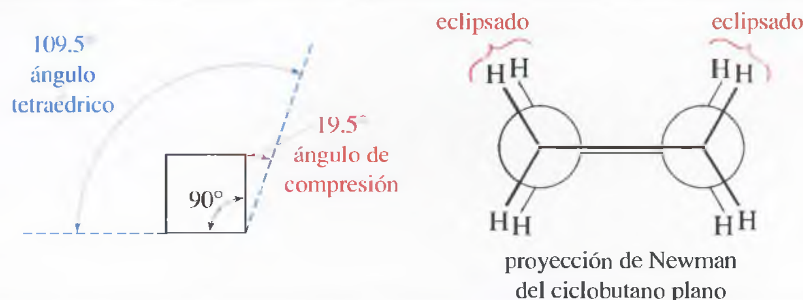
▶ **Figura 3.13**
Isomería *cis-trans* en los cicloalcanos. Como en los alquenos, en los anillos de cicloalcanos está restringida la libre rotación. Dos sustituyentes en un cicloalcano pueden estar al mismo lado (*cis*) o en lados opuestos (*trans*) del anillo.

3.12 Estabilidad de los cicloalcanos: tensión de anillo

A pesar de que todos los cicloalcanos sencillos (de hasta unos veinte carbonos) se han sintetizado, los anillos más comunes y frecuentes contienen cinco o seis átomos de carbono. Se estudian con detalle las estabilidades y conformaciones de estos anillos, ya que esto ayuda a determinar las propiedades de muchos compuestos orgánicos importantes que los contienen.

¿Por qué los anillos más frecuentes tienen cinco o seis átomos de carbono en lugar de otro número? Adolf von Baeyer intentó explicar las estabilidades relativas de las moléculas cíclicas en el siglo XIX y obtuvo el Premio Nobel por este trabajo en 1905. Baeyer supuso que los átomos de carbono en los alcanos acíclicos tenía ángulos de enlace de 109.5°. Ahora se explica este ángulo de enlace por la geometría tetraédrica de la hibridación sp^3 de los átomos de carbono.

Si un cicloalcano requiere por su geometría ángulos de enlace diferentes a 109.5°, los orbitales de sus enlaces carbono-carbono no pueden conseguir un solapamiento óptimo y el cicloalcano estará afectado de una **tensión angular** (a veces llamada **tensión de**



◀ **Figura 3.14**
La tensión de anillo de un ciclobutano plano se debe a dos factores: la tensión angular debida a la compresión de los ángulos de enlace desde el ángulo tetraédrico de 109.5° hasta 90°, y la tensión torsional debida al eclipsamiento de los enlaces C—H.

Baeyer). La Figura 3.14 muestra cómo el ciclobutano es plano, con ángulos de enlace de 90°, por lo que se espera que tenga una tensión angular significativa.

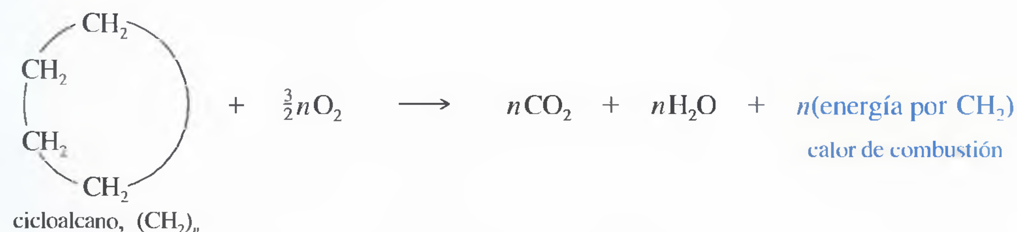
Además de la tensión angular, la proyección de Newman de la Figura 3.14 muestra que los enlaces C—H están eclipsados, igual que la conformación *totalmente eclipsada* del butano (Sección 3.7). Este eclipsamiento de los enlaces da lugar a una tensión torsional. La tensión torsional y la angular combinadas dan lugar a lo que se llama **tensión de anillo** del compuesto cíclico. La magnitud de la tensión de anillo depende principalmente del tamaño del anillo.

Antes de discutir la tensión de anillo de los diferentes cicloalcanos, se necesita saber cómo se mide. En teoría, se mediría la cantidad de energía total del compuesto cíclico y se restaría la cantidad de energía de un compuesto de referencia similar, pero libre de tensión. La diferencia sería la cantidad de energía extra debida a la tensión de anillo en el compuesto cíclico. Estas medidas normalmente se suelen hacer utilizando calores de combustión.

3.12A Calores de combustión

El **calor de combustión** es la cantidad de calor que se libera cuando un compuesto se quema con exceso de oxígeno en un recipiente cerrado llamado *bomba calorimétrica*. Si el compuesto tiene energía extra debido a la tensión de anillo, esta energía se libera en la combustión. El calor de combustión liberado normalmente se mide por el incremento de la temperatura del agua del baño que rodea al calorímetro.

Un ciclohexano puede representarse por la fórmula molecular $(CH_2)_n$, por lo que la reacción general en el calorímetro es:



El calor molar de combustión del ciclohexano es casi el doble que el del ciclopropano, sencillamente porque el ciclohexano contiene el doble de grupos metileno (CH_2) por mol. Para comparar las estabilidades relativas de los cicloalcanos, se dividirá el calor de combustión por el número de grupos metileno (CH_2). El resultado es la energía por grupo CH_2. Estas energías normalizadas permiten comparar las cantidades relativas de la tensión de anillo (por grupo metileno) en los cicloalcanos.

La Tabla 3.5 muestra los calores de combustión para algunos cicloalcanos sencillos. El valor de referencia de 157.4 kcal (659 kJ) por mol de grupos CH_2 se debe a un alcano de cadena larga sin tensión. Los valores muestran una gran cantidad de tensión de anillo en el ciclopropano y el ciclobutano. El ciclopentano, cicloheptano y ciclooctano tienen cantidades mucho más pequeñas de tensión de anillo, y el ciclohexano no tiene tensión de anillo. Se hablará detalladamente de varios de estos anillos para explicar este modelo de tensión de anillo.

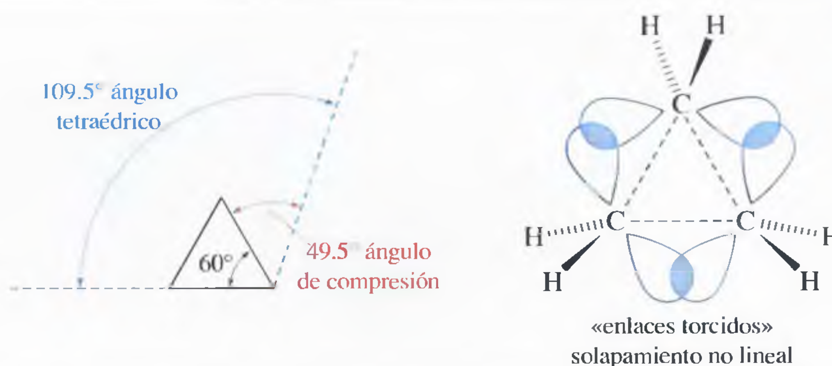
TABLA 3.5 Calores de combustión (por mol) de algunos cicloalcanos sencillos

Tamaño del anillo	Cicloalcano	Calor molar de combustión	Calor de combustión por grupo CH_2	Tensión de anillo por grupo CH_2	Tensión de anillo total
3	ciclopropano	499.8 kcal	166.6 kcal	9.2 kcal	27.6 kcal (115 kJ)
4	ciclobutano	655.9 kcal	164.0 kcal	6.6 kcal	26.4 kcal (110 kJ)
5	ciclopentano	793.5 kcal	158.7 kcal	1.3 kcal	6.5 kcal (27 kJ)
6	ciclohexano	944.5 kcal	157.4 kcal	0.0 kcal	0.0 kcal (0.0 kJ)
7	cicloheptano	1108.3 kcal	158.3 kcal	0.9 kcal	6.3 kcal (26 kJ)
8	ciclooctano	1268.9 kcal	158.6 kcal	1.2 kcal	9.6 kcal (40 kJ)
Referencia: alcano de cadena larga			157.4 kcal	0.0 kcal	0.0 kcal (0.0 kJ)

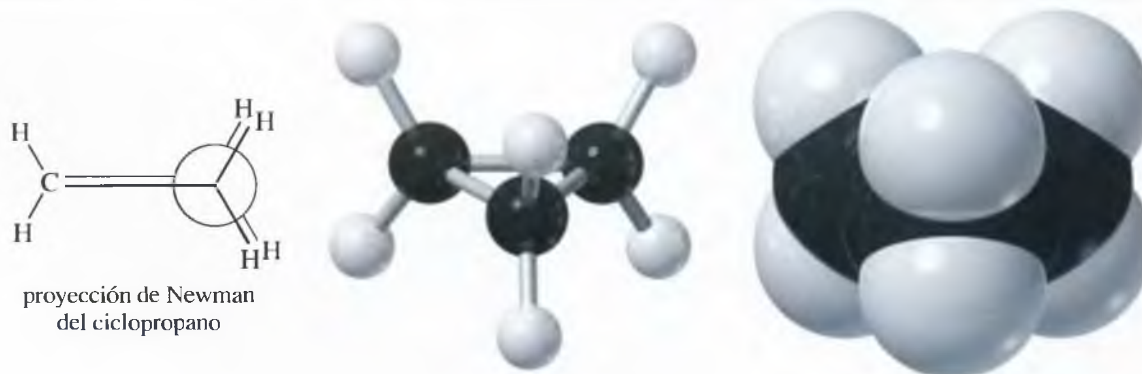
3.12B Ciclopropano

La información de la Tabla 3.5 muestra cómo el ciclopropano posee más tensión de anillo por grupo metileno que cualquier otro cicloalcano. A esta gran tensión de anillo contribuyen dos factores. Primero, la tensión angular requerida para comprimir los ángulos de enlace del ángulo tetraédrico de 109.5° hasta los ángulos de 60° del ciclopropano. El solapamiento de los orbitales sp^3 en el enlace carbono-carbono se debilita cuando los ángulos de enlace difieren tanto del ángulo tetraédrico. Los orbitales sp^3 no pueden dirigirse directamente uno a otro, y se solapan con un ángulo que da lugar a la formación de enlaces «curvados o desviados», más débiles (Figura 3.15).

La **tensión torsional** es el segundo factor del que depende la gran tensión de anillo del ciclopropano. Este anillo de tres carbonos es plano y todos los enlaces C—H están eclipsados. La proyección de Newman de uno de los enlaces carbono-carbono (Figura 3.16)



▶ **Figura 3.15**
Tensión de anillo en el ciclopropano. Los ángulos de enlace se han comprimido hasta 60°, en lugar de 109.5° de los ángulos de enlace correspondientes a la hibridación sp^3 de los átomos de carbono. Esta severa tensión angular da lugar a un solapamiento no lineal de los orbitales sp^3 y forma «enlaces torcidos».



▲ **Figura 3.16**
Tensión torsional en el ciclopropano. Todos los enlaces carbono-carbono están eclipsados, generando una tensión torsional que contribuye a la tensión total del anillo.

muestra que la conformación se parece a la conformación totalmente eclipsada del butano. La tensión torsional en el ciclopropano no es tan grande como la tensión angular, pero contribuye a la elevada tensión anular.

Por esta razón, el ciclopropano generalmente es más reactivo que cualquier otro alcano. Las reacciones que conducen a la apertura del anillo de ciclopropano liberan 27.6 kcal (115 kJ), correspondientes a la tensión de anillo, lo cual es un factor a tener en cuenta para que se produzcan estas reacciones.

PROBLEMA 3.18

El calor de combustión del *cis*-1,2-dimetilciclopropano es mayor que el del isómero *trans*. ¿Qué isómero es más estable? Haga la representación para explicar esta diferencia de estabilidad.

3.12C Ciclobutano

La tensión total de anillo en el ciclobutano es casi tan grande como en el ciclopropano, pero se distribuye entre los cuatro átomos de carbono. Si el ciclobutano fuera perfectamente plano y cuadrado, tendría ángulos de enlace de 90°. Una geometría plana requiere eclipsamiento de todos los enlaces, igual que en el ciclopropano. Para reducir la tensión torsional, el ciclobutano adquiere una disposición ligeramente doblada con ángulos de 88°. Estos ángulos de enlace más pequeños requieren una tensión angular ligeramente mayor que los ángulos de 90°, pero la tensión torsional es ligeramente menor, compensando el pequeño aumento de tensión angular (Figura 3.17).

PROBLEMA 3.19

El *trans*-1,2-dimetilciclobutano es más estable que el *cis*-1,2-dimetilciclobutano, pero el *cis*-1,3-dimetilciclobutano es más estable que el *trans*-1,3-dimetilciclobutano. Represéntelos para explicar estas observaciones.

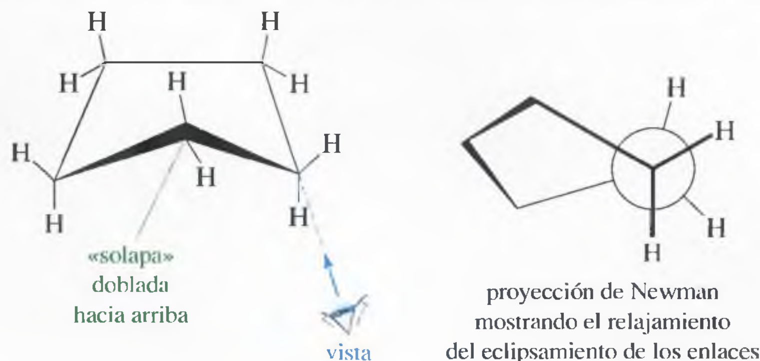


▲ Figura 3.17
La conformación del ciclobutano es tal que el anillo está ligeramente doblado. Esta deformación de la coplanaridad proporciona un relajamiento parcial del eclipsamiento de los enlaces, como se observa en la proyección de Newman. Compare esta estructura real con la hipotética estructura plana de la Figura 3.14.

3.12D Ciclopentano

Si el ciclopentano tuviese la forma de un pentágono regular, plano, sus ángulos de enlace serían de 108°, próximos al ángulo tetraédrico de 109.5°; sin embargo, una estructura plana requeriría que todos los enlaces estuviesen eclipsados. La estructura real del ciclopropano es una conformación parecida a un «sobre» ligeramente plegado, que reduce el eclipsamiento y disminuye la tensión torsional (Figura 3.18). Esta forma doblada no es fija, sino que ondula debido al movimiento hacia arriba y hacia abajo de los cinco grupos metileno. La «solapa» del sobre parece moverse alrededor del anillo según ondula la molécula. A este fenómeno se le denomina *pseudorrotación*.

La conformación del ciclopentano es importante ya que la ribosa y la desoxirribosa, azúcares que componen el ARN y ADN, respectivamente, adoptan conformaciones de anillo del tipo del ciclopentano. Estas conformaciones son cruciales para las propiedades y reacciones del ARN y ADN.



▶ **Figura 3.18**
La conformación del ciclopentano está ligeramente doblada, como la forma de un sobre. Esta conformación plegada reduce el eclipsamiento de los grupos CH_2 adyacentes.

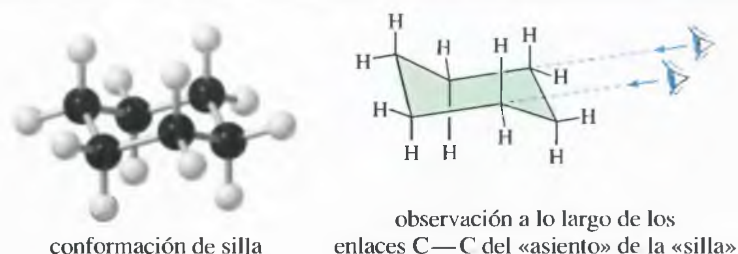
3.13 Conformaciones del ciclohexano

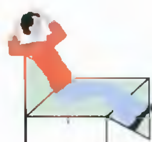
Se hablará de las conformaciones del ciclohexano con más detalle que de otros cicloalcanos, ya que los sistemas de los anillos de ciclohexano son muy comunes en los compuestos orgánicos. Los carbohidratos, los esteroides y otros productos naturales, así como los pesticidas y muchos otros compuestos de síntesis importantes, contienen anillos similares a los del ciclohexano, cuyas conformaciones y estereoquímica son muy importantes para explicar su reactividad. La abundancia de anillos de ciclohexano en la naturaleza probablemente se debe a su estabilidad y a la selectividad condicionada por sus conformaciones de menor energía.

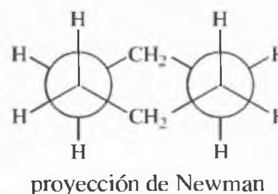
Los valores obtenidos en las combustiones (Tabla 3.5) muestran que el ciclohexano prácticamente *no* tiene tensión de anillo. El ciclohexano tiene ángulos de enlace próximos al ángulo tetraédrico (sin tensión angular) y no tiene así mismo eclipsamiento de enlaces (sin tensión torsional). Un hexágono regular, plano, debería tener ángulos de enlace de 120° en lugar de 109.5°, lo que implicaría una alta tensión angular; un anillo plano también tendría tensión torsional, ya que los enlaces de los grupos CH_2 adyacentes se eclipsarían, por lo tanto, el anillo de ciclohexano no puede ser plano.

3.13A Conformaciones de silla y de barca

El ciclohexano adopta ángulos de enlace tetraédricos y conformaciones alternadas correspondientes a una conformación no coplanar. La conformación más estable es la **conformación de silla**, mostrada en la Figura 3.19. Haz un modelo molecular del ciclohexano y compara su forma con los dibujos de la Figura 3.19. En la conformación de silla, los

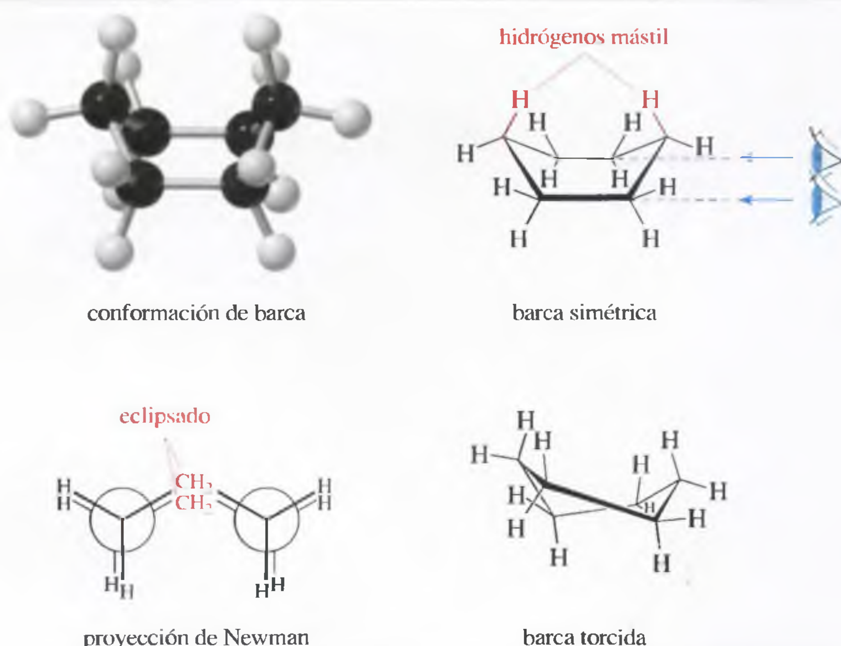






proyección de Newman

▶ **Figura 3.19**
La conformación de silla del ciclohexano tiene un grupo metileno plegado hacia arriba y otro plegado hacia abajo. Si se observa la proyección de Newman, la silla no tiene enlaces eclipsados. Los ángulos de enlace son de 109.5°.



◀ **Figura 3.20**
En la conformación de barca simétrica del ciclohexano, el eclipsamiento de los enlaces da lugar a tensión torsional. En la molécula representada, la barca se retuerce y se forma la barca torcida, una conformación con los enlaces menos eclipsados y con menor interacción entre los dos hidrógenos mástil.

ángulos entre los enlaces carbono-carbono son todos de 109.5°. La proyección de Newman muestra todos los enlaces en disposición alternada.

La **conformación de barca** del ciclohexano (Figura 3.20) también tiene ángulos de enlace de 109.5°, por lo que se evita la tensión angular. La conformación de barca se parece a la conformación de silla excepto en que el grupo metileno del «reposapiés» de la silla se dobla hacia arriba. No obstante, la conformación de barca sufre tensión torsional, ya que hay eclipsamiento de enlaces.

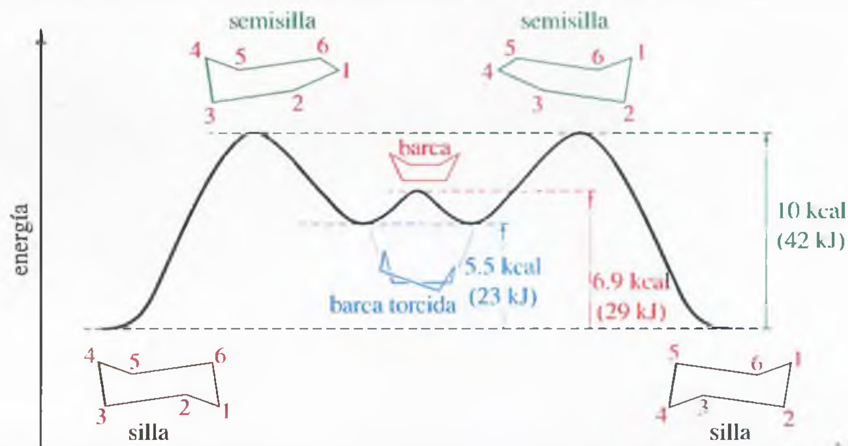
En la conformación de barca, los dos hidrógenos de los extremos sufren una fuerte interacción debido a su proximidad en el espacio. A estos dos hidrógenos se les denomina **hidrógenos mástil,** ya que se dirigen hacia arriba desde los extremos de la conformación de barca, como los dos mástiles de un barco. La Figura 3.20 representa una proyección de Newman de los enlaces carbono-carbono laterales de la conformación de barca para mostrar este eclipsamiento. Una molécula de ciclohexano con una conformación de barca existe en realidad como una **conformación de barca** ligeramente retorcida, como se muestra en la Figura 3.20. Si montas la molécula con los modelos moleculares para una conformación de barca y la retuerces ligeramente, los hidrógenos mástil se separan uno del otro para reducir el eclipsamiento. Aunque la semibarca (barca retorcida) tiene una energía menor que la conformación de barca simétrica, sin embargo es 5.5 kcal/mol (23 kJ/mol) más alta en energía que la conformación de silla. Cuando uno se refiere a la conformación de barca, en realidad se está hablando de la semibarca o barca retorcida.

En un instante determinado, la mayor parte de las moléculas en una muestra de ciclohexano adoptan una conformación de silla. La barrera de energía entre las conformaciones de silla y barca es, sin embargo, lo suficientemente baja para que estas conformaciones se interconviertan muchas veces cada segundo. La interconversión de la silla en la barca tiene lugar por la elevación de la parte inferior de la silla hacia arriba, hasta adoptar la forma de barca. El punto de energía más alto en este proceso corresponde a la conformación intermedia en la que cinco átomos son coplanares. Esta disposición inestable se denomina **conformación de semisilla.** La Figura 3.21 muestra la variación de energía del ciclohexano durante la interconversión entre las conformaciones de silla y barca.

Las conformaciones de las moléculas bioactivas son críticas para asegurar su actividad biológica. Por ejemplo, los esteroides encajan en sus receptores cuando adoptan una conformación determinada. Cuando la asociación biomolécula-receptor es la adecuada, se desencadena la actividad biológica.

3.13B Posiciones axial y ecuatorial

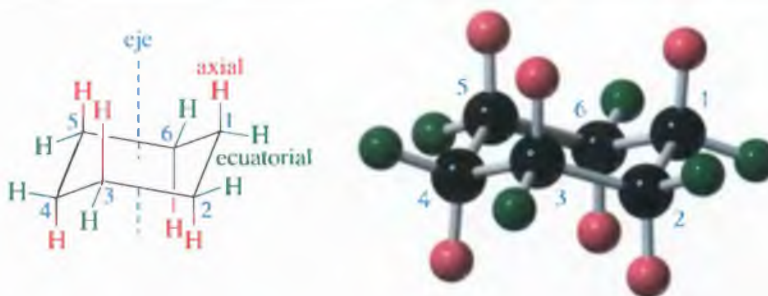
Si pudiésemos congelar el ciclohexano en su conformación de silla, podríamos apreciar que existen dos tipos diferentes de enlaces carbono-hidrógeno. Seis de los enlaces (uno de cada carbono) se disponen verticalmente (tres hacia arriba y tres hacia abajo), paralelos al



▶ **Figura 3.21**
Energía conformacional del ciclohexano. La conformación de silla es la más estable, seguida por la de barca torcida. Para que haya una conversión entre estas dos conformaciones, la molécula debe pasar a través de la conformación inestable de semisilla.

eje del anillo; a estos enlaces se les denomina **enlaces axiales**. Los otros seis enlaces se orientan hacia fuera del anillo, a lo largo del «ecuador» del mismo; éstos se llaman **enlaces ecuatoriales.** Los enlaces y los hidrógenos axiales se representan en rojo en la Figura 3.22, y los enlaces e hidrógenos ecuatoriales se representan en verde.

Cada átomo de carbono del ciclohexano está enlazado a dos átomos de hidrógeno, uno dirigido hacia arriba y otro dirigido hacia abajo. En la Figura 3.22 en la que los átomos de carbono están numerados, C1 tiene un enlace axial hacia arriba y un enlace ecuatorial hacia abajo; C2 tiene un enlace ecuatorial hacia arriba y un enlace axial hacia abajo; los átomos de carbono impares tienen enlaces axiales hacia arriba y enlaces ecuatoriales hacia abajo, como el C1; los carbonos pares tienen enlaces ecuatoriales hacia arriba y enlaces axiales hacia abajo, como el C2. Este modelo de alternancia de enlaces axiales y ecuatoriales es útil para predecir las conformaciones de los cicloalcanos sustituidos, como se verá en las Secciones 3.13 y 3.14.





▶ **Figura 3.22**
Los enlaces axiales se dirigen verticalmente y de forma paralela al eje del anillo. Los enlaces ecuatoriales se dirigen hacia fuera, hacia el «ecuador» del anillo. Tal como se numeran los carbonos en la figura, en los carbonos impares los enlaces dirigidos verticalmente y hacia arriba son axiales y los enlaces dirigidos hacia abajo, pero en un plano ecuatorial, son ecuatoriales. En los carbonos pares, los enlaces dirigidos verticalmente y hacia abajo son axiales, y los enlaces dirigidos hacia arriba y en un plano ecuatorial son ecuatoriales.

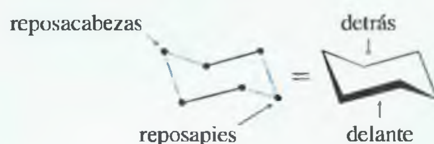
ESTRATEGIAS PARA RESOLVER PROBLEMAS
Representación de las conformaciones de silla

Las representaciones reales de las conformaciones del ciclohexano no son difíciles, pero se deberán seguir ciertas reglas para mostrar las posiciones reales y los ángulos de los sustituyentes del anillo. Haga un anillo de ciclohexano con sus modelos, póngalo en conformación de silla y utilícelo para seguir las siguientes normas. Cuando sostenga el modelo, con una perspectiva similar a la representada en el dibujo, los ángulos de los enlaces del modelo deberán corresponder a los del dibujo.

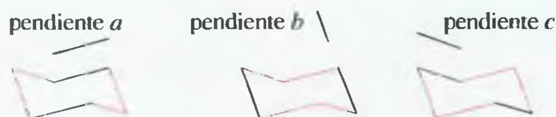
Para dibujar la estructura del enlace carbono-carbono, primero dibuje dos líneas paralelas ligeramente inclinadas y ligeramente desviadas. Los átomos de los extremos de estos enlaces se encuentran en un plano y definen el «asiento» de nuestra silla.



Dibuje los carbonos del «reposacabezas» y del «reposapiés», y trace las líneas que conecten estos átomos con los del «asiento». Las dos líneas que conectan el carbono del reposacabezas deberían ser paralelas a las dos líneas que conectan el reposapiés.



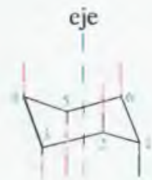
Observe que el modelo de enlace carbono-carbono utiliza líneas con sólo tres pendientes diferentes, nombradas *a*, *b* y *c*. Compare este dibujo con su modelo y observe los pares de enlaces carbono-carbono con tres pendientes diferentes.



Se puede dibujar la silla con el reposacabezas a la izquierda y el reposapiés a la derecha, o viceversa. Practique dibujándola de las dos formas.



Coloque los enlaces axial y ecuatorial. Los enlaces axiales se dibujan verticalmente, bien hacia arriba o hacia abajo. Cuando un vértice de la silla está dirigido hacia arriba, su enlace axial también se dirige hacia arriba; si el vértice de la silla está dirigido hacia abajo, su enlace axial también se dirige hacia abajo. C1 es un vértice dirigido hacia abajo y su enlace axial también se dirige hacia abajo; C2 está dirigido hacia arriba y su enlace axial se dirige hacia arriba.



Los enlaces ecuatoriales son más complicados. Cada átomo de carbono está representado por un vértice formado por dos líneas (enlaces), que poseen dos de las pendientes posibles: *a*, *b* o *c*. Cada enlace ecuatorial que parte de ese vértice debería adoptar la tercera pendiente; la pendiente que *no* es representada por las dos líneas que forman el vértice.



Mire su modelo según va añadiendo enlaces ecuatoriales. El vértice C1 está formado por líneas de pendientes *b* y *c*, por lo que su enlace ecuatorial debería tener pendiente *a*; el enlace ecuatorial en C2 debería tener pendiente *b*, y así sucesivamente. Observe la disposición en forma de W o de M que se consigue cuando estos enlaces se dibujan correctamente.

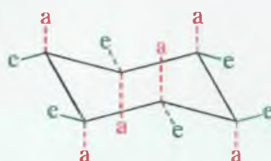


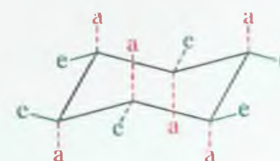
Si los anillos de ciclohexano parecen inadecuados o inclinados cuando use la aproximación analítica mostrada anteriormente, intente una aproximación artística[1]: dibuje una M amplia y una W, también amplia, debajo de la anterior, desplazada aproximadamente la mitad de la longitud de un enlace hacia un lado o hacia otro. Conecte los segundos átomos y los cuartos, dando lugar al anillo de ciclohexano con cuatro enlaces ecuatoriales.


W desplazada a la derecha


W desplazada a la izquierda

Los otros dos enlaces ecuatoriales se dibujan paralelos a las conexiones del anillo. Los enlaces axiales se dibujan verticalmente.





PROBLEMA 3.20

El ciclohexano en conformación de silla dibujado arriba tiene el reposacabezas a la izquierda y el reposapiés a la derecha. Dibuje un ciclohexano en conformación de silla con sus enlaces axiales y ecuatoriales que tenga el reposacabezas a la derecha y el reposapiés a la izquierda.

PROBLEMA 3.21

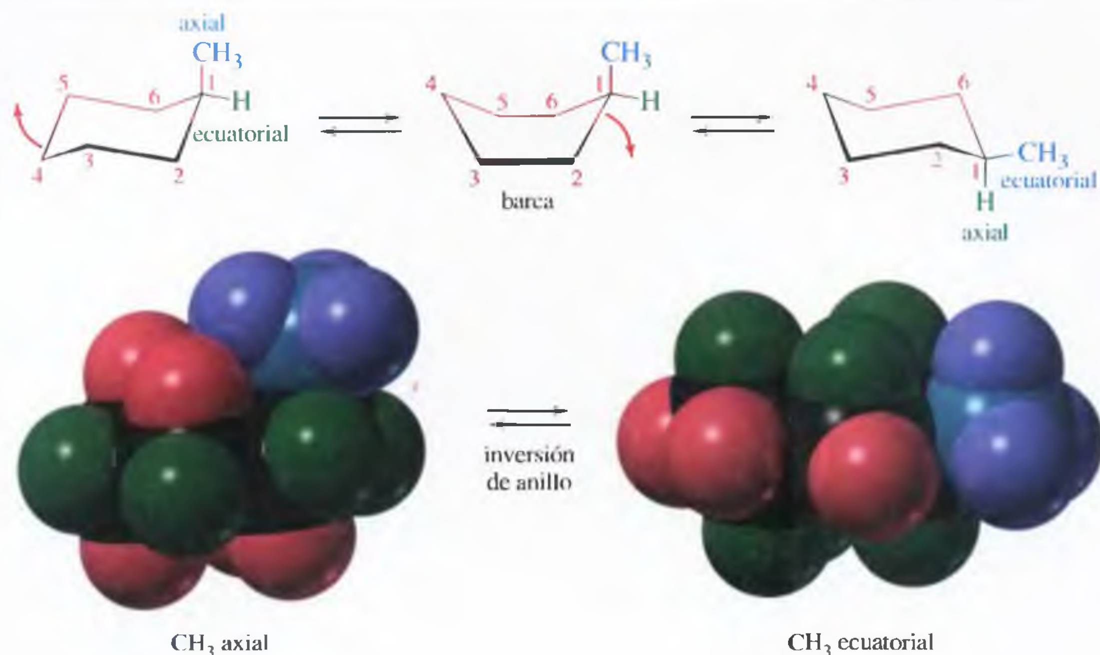
Dibuje el 1,2,3,4,5,6-hexametilciclohexano con todos los grupos metilo:
(a) en posiciones axiales **(b)** en posiciones ecuatoriales

3.14 Conformaciones de ciclohexanos monosustituidos

Un sustituyente en el anillo de ciclohexano (en la conformación de silla) puede ocupar una posición axial o una posición ecuatorial. En muchos casos, la reactividad del sustituyente depende de si su posición es axial o ecuatorial. Las dos posibles conformaciones de silla para el metilciclohexano se muestran en la Figura 3.23. Estas conformaciones están en equilibrio porque se interconvierten a temperatura ambiente. La barca torcida sirve como intermedio en esta **interconversión silla-silla**, que algunas veces se denomina «inversión de anillo». Ponga átomos de diferente color en las posiciones axial y ecuatorial de su modelo de ciclohexano y observe que la interconversión silla-silla cambia de axial a ecuatorial y de ecuatorial a axial.

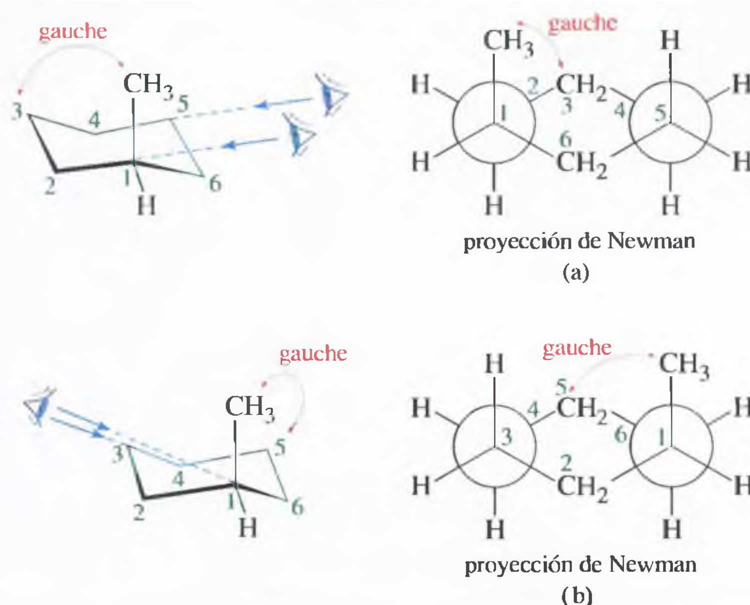
Las dos conformaciones de silla del metilciclohexano se interconvierten a temperatura ambiente, por lo que predomina la que es más baja en energía. Medidas cuidadosas de energía han mostrado que la conformación de silla con el grupo metilo en posición ecuatorial es la conformación más estable. Esta conformación es aproximadamente 1.7 kcal/mol (7.1 kJ/mol) más baja en energía que la conformación con el grupo metilo en una posición axial. Las dos conformaciones de silla tienen energías más bajas que cualquier conformación de barca. Se puede apreciar la causa de la diferencia de energía de 1.7 kcal entre las posiciones axial y ecuatorial examinando los modelos moleculares y las proyecciones de Newman de las dos conformaciones. Primero, haga un modelo del metilciclohexano y utilícelo para seguir estas explicaciones.

[1] *Véase* V. Dragojlovic *J. Chem. Educ.* **2001**, *78*, 923.

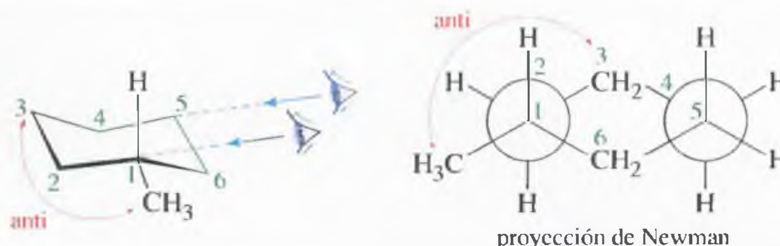


▲ **Figura 3.23**
Interconversión silla-silla del metilciclohexano. El grupo metilo es axial en una conformación de silla y ecuatorial en la otra.

Considere una proyección de Newman mirando a través de los enlaces del «asiento» de la conformación con el grupo metilo axial (Figura 3.24a): el grupo metilo está en C1 y se mira desde C1 hacia C2. Hay un ángulo de 60° entre el enlace C1—grupo metilo y el enlace C2—C3, por lo que el metilo y C3 están en una relación gauche. En este análisis de la tensión torsional del butano, se ve que una interacción gauche eleva la energía de una conformación en 0.9 kcal/mol (3.8 kJ/mol) respecto a la conformación anti. Este grupo metilo axial es también gauche respecto a C5. según se puede ver a través del enlace C1—C6 del modelo molecular. La Figura 3.24b muestra esta segunda relación gauche.



◀ **Figura 3.24**
(a) Cuando el sustituyente metilo está en posición axial en C1, está en disposición gauche respecto a C3. (b) El grupo metilo axial en C1 también adopta una relación gauche respecto a C5 del anillo.



▶ **Figura 3.25**
Vista a lo largo del enlace C1—C2 de la conformación en la cual el grupo metilo está en posición ecuatorial. Observe que el grupo metilo es anti respecto a C3.

La proyección de Newman para la conformación con el grupo metilo ecuatorial muestra que el grupo metilo tiene una relación anti con C3 y con C5. La Figura 3.25 muestra la proyección de Newman a través del enlace C1—C2, con una relación anti del grupo metilo respecto a C3.

PROBLEMA 3.22

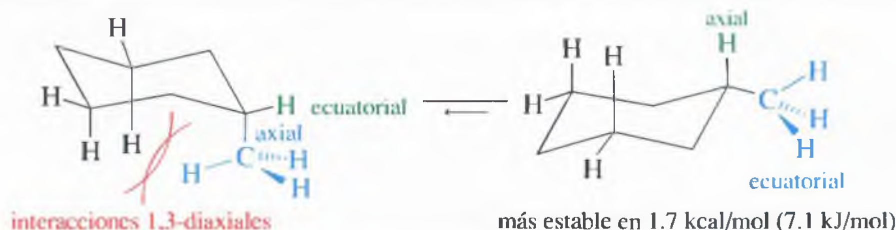
Represente una proyección de Newman, similar a la de la Figura 3.25, a lo largo del enlace C1—C6 en la conformación del metilciclohexano, tal que el metilo esté en posición ecuatorial. Explique por qué el grupo metilo está también en disposición anti con respecto a C5 (utilice los modelos moleculares como ayuda).

La conformación del metilciclohexano con el grupo metilo en posición axial tiene dos interacciones gauche, cada una representa unas 0.9 kcal (3.8 kJ) de energía adicional. El grupo metilo ecuatorial no sufre interacciones gauche. No obstante, se predice que la conformación axial es 1.8 kcal (7.6 kJ) por mol más alta en energía, lo que está bastante de acuerdo con el valor experimental de 1.7 kcal (7.1 kJ) por mol. La Figura 3.26 muestra cómo la relación gauche del grupo metilo axial con C3 y con C5 hace que los hidrógenos del metilo estén próximos a los hidrógenos axiales de esos carbonos, y cómo sus nubes de electrones interfieren con un cierto grado de intensidad. Esta forma de impedimento estérico se llama **interacción 1,3-diaxial,** ya que afecta a sustituyentes situados sobre el átomo de carbono C3 cuando sobre C1 está situado el grupo metilo. Estas interacciones 1,3-diaxial no se dan en las conformaciones en las que el metilo está en posición ecuatorial.

Si en lugar del grupo metilo introducimos como sustituyente un grupo mayor, la diferencia de energía es mayor entre las conformaciones con disposiciones axial y ecuatorial, porque la interacción 1,3-diaxial mostrada en la Figura 3.26 es más intensa para los grupos más grandes. La Tabla 3.6 muestra las diferencias de energía entre las posiciones axial y ecuatorial para varios grupos alquilo y grupos funcionales. La posición axial es más alta en energía en todos los casos.

PROBLEMA 3.23

La Tabla 3.6 muestra que la diferencia de energía axial-ecuatorial para los grupos metilo, etilo e isopropilo aumenta progresivamente: 1.7, 1.8 y 2.1 kcal/mol (7.1, 7.5 y 8.8 kJ/mol.) El grupo *terc*-butilo muestra una diferencia de energía de 5.4 kcal/mol (23 kJ/mol), más del doble que la del grupo isopropilo. Represente las conformaciones axiales del isopropilciclohexano y del *terc*-butilciclohexano y explique por qué el sustituyente *terc*-butilo experimenta un incremento tan grande en energía en su disposición axial con respecto a la que experimente el grupo isopropilo como sustituyente.



▶ **Figura 3.26**
El sustituyente axial interfiere con los hidrógenos axiales en C3 y C5. Esta interferencia se llama interacción 1,3-diaxial.

TABLA 3.6 Diferencias de energía entre las conformaciones axial y ecuatorial de ciclohexanos monosustituidos

X	E(axial)—E(ecuatorial) (kcal/mol)	E(axial)—E(ecuatorial) (kJ/mol)
—F	0.2	0.8
—CN	0.2	0.8
—Cl	0.5	2.1
—Br	0.6	2.5
—OH	1.0	4.1
—COOH	1.4	5.9
$—CH_3$	1.7	7.1
$—CH_2CH_3$	1.8	7.5
$—CH(CH_3)_2$	2.1	8.8
$—C(CH_3)_3$	5.4	23

PROBLEMA 3.24

Represente la conformación más estable de:
(a) etilciclohexano **(b)** isopropilciclohexano **(c)** *terc*-butilciclohexano

3.15 Conformaciones de ciclohexanos disustituidos

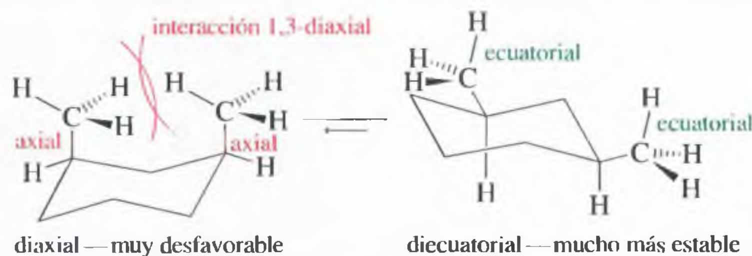
La interacción estérica entre los sustituyentes en posiciones axiales es particularmente importante cuando hay sustituyentes grandes en dos átomos de carbono que tienen una relación 1,3-diaxial (*cis* entre C1 y C3, o entre C1 y C5). La Figura 3.27 muestra la gran interacción 1,3-diaxial entre los dos grupos metilo en la conformación desfavorable del *cis*-1,3-dimetilciclohexano. La interacción 1,3-diaxial se relaja cuando la molécula invierte su conformación de silla y adopta la disposición diecuatorial para los dos sustituyentes. Use sus modelos moleculares para comparar las formas diaxial y diecuatorial del *cis*-1.3-dimetilciclohexano.

Cualquiera de las conformaciones de silla del *trans*-1,3-dimetilciclohexano tiene un grupo metilo en una posición axial y el otro en una posición ecuatorial. Estas conformaciones tienen energías iguales y están presentes en la misma proporción.

Conformaciones de silla del trans-*1,3-dimetilciclohexano*



Ahora se pueden comparar las estabilidades relativas de los isómeros *cis* y *trans* del 1,3-dimetilciclohexano. La conformación más estable del isómero *cis* tiene dos grupos metilo en posiciones ecuatoriales. Cada conformación del isómero *trans* tiene un grupo



◀ **Figura 3.27**
Son posibles dos conformaciones de silla para el *cis*-1,3-dimetilciclohexano. Una tiene los dos grupos metilo en posiciones axiales, con una interacción 1,3-diaxial entre ellos. La conformación más estable tiene los dos grupos metilo en posiciones ecuatoriales.

metilo en una posición axial. No obstante, el isómero *trans* tiene energía más alta que el isómero *cis*, aproximadamente 1.7 kcal/mol, la diferencia de energía entre los grupos metilo axial y ecuatorial. Recuerde que los isómeros *cis* y *trans* no se pueden interconvertir, y que no hay equilibrio entre estos isómeros.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

La «inversión del anillo» del ciclohexano cambia la posición axial o ecuatorial de los grupos, pero no puede cambiar su relación *cis-trans*. Para convertir la forma *cis* en *trans* se requiere romper los enlaces y cambiarlos de posición.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

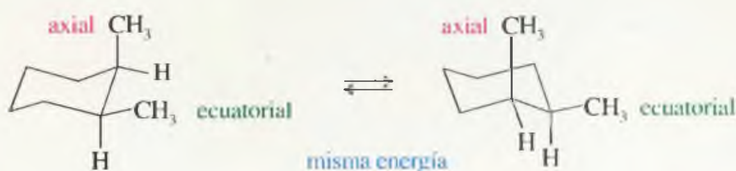
Si se numeran los carbonos en un ciclohexano, los carbonos impares son similares, así como los carbonos pares. Si todos los carbonos impares tienen sus enlaces hacia *arriba* axiales y sus enlaces hacia *abajo* ecuatoriales, los carbonos pares tendrán sus enlaces hacia *arriba* ecuatoriales y sus enlaces hacia *abajo* axiales. Por ejemplo, en el *cis*-1,3 (los dos impares y hacia arriba) los dos serán axiales o ecuatoriales. En el *cis*-1,2 (los dos hacia arriba, uno impar y el otro par) uno será axial y el otro ecuatorial. Este razonamiento permitirá predecir las disposiciones espaciales antes de hacer las representaciones.

PROBLEMA RESUELTO 3.3

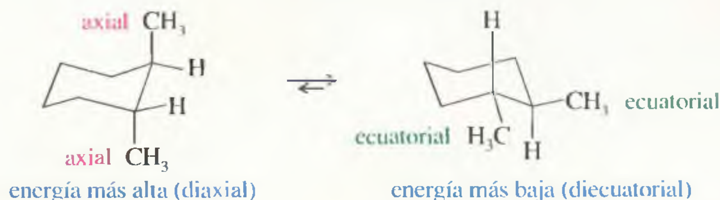
(a) Represente las dos conformaciones de silla del *cis*-1,2-dimetilcilohexano y determine qué confórmero es más estable.
(b) Haga lo mismo para el isómero *trans*.
(c) Prediga qué isómero (*cis* o *trans*) es más estable.

SOLUCIÓN

(a) Hay dos conformaciones de silla posibles para el isómero *cis* y estas dos conformaciones se interconvierten a temperatura ambiente. Cada una de estas conformaciones tiene un grupo metilo axial y otro ecuatorial, por lo que su energía es la misma.



(b) Hay dos conformaciones de silla del isómero *trans* que se interconvierten a temperatura ambiente. Una de ellas tiene los dos grupos metilo axiales y la otra ecuatoriales. La conformación con los sustituyentes en posición diecuatorial es más estable porque ningún grupo metilo ocupa la posición axial más impedida.



(c) El isómero *trans* es más estable. La conformación más estable del isómero *trans* es la diecuatorial, aproximadamente 1.7 kcal/mol (7.1 kJ/mol) más baja en energía que cualquiera de las conformaciones del isómero *cis*, teniendo cada una un metilo axial y uno ecuatorial. Recuerde que *cis* y *trans* son isómeros distintos, y no se pueden interconvertir mediante rotación en torno a enlaces sencillos.

PROBLEMA 3.25

(a) Represente las dos conformaciones de silla del *cis*-1,4-dimetilciclohexano y determine qué confórmero es más estable.
(b) Haga lo mismo para el isómero *trans*.
(c) Prediga qué isómero (*cis* o *trans*) es más estable.

PROBLEMA 3.26

Utilice los resultados del Problema 3.25 para completar la tabla siguiente. Cada entrada muestra las posiciones de dos grupos en las disposiciones que se indican. Por ejemplo, dos grupos adyacentes que están en disposición *trans* (*trans*-1,2) serán ecuatoriales (e,e) o axiales (a,a).

Posiciones	*cis*	*trans*
1,2	(e,a) o (a,e)	(e,e) o (a,a)
1,3		
1,4		

3.15A Sustituyentes de tamaños diferentes

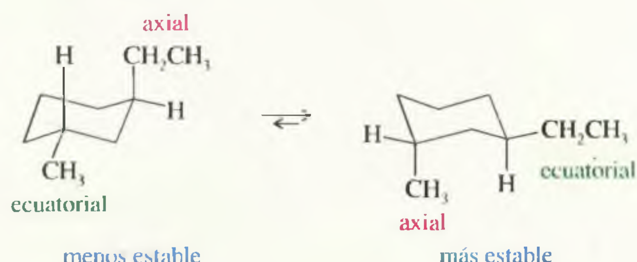
En muchos cicloalcanos sustituidos, los sustituyentes son de distintos tamaños. Según se muestra en la Tabla 3.6 (p. 113), la diferencia de energía entre las posiciones axial y ecuatorial para un grupo más grande es superior que para un grupo más pequeño. En general, si los dos grupos no pueden ser ecuatoriales, la conformación más estable tiene el grupo más grande en posición ecuatorial y el más pequeño en posición axial.

PROBLEMA RESUELTO 3.4

Represente la conformación más estable del *trans*-1-etil-3-metilciclohexano.

SOLUCIÓN

Primero se representan las dos conformaciones.



Las dos conformaciones requieren que un grupo sea axial y el otro ecuatorial. El grupo etilo es más voluminoso que el grupo metilo, por lo que la conformación con el grupo etilo ecuatorial es más estable. Estas conformaciones de silla están en equilibrio a temperatura ambiente y predomina la que tiene el grupo etilo en posición ecuatorial.

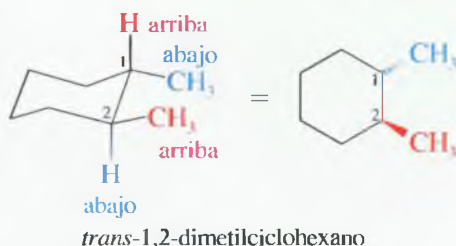
PROBLEMA 3.27

Represente las dos conformaciones de silla de cada uno de los siguientes ciclohexanos sustituidos. En cada caso, nombre la conformación que sea más estable.

(a) *cis*-1-etil-2-metilciclohexano **(b)** *trans*-1-etil-2-metilciclohexano
(c) *cis*-1-etil-4-isopropilciclohexano **(d)** *trans*-1-etil-4-metilciclohexano

ESTRATEGIAS PARA RESOLVER PROBLEMAS
Reconocimiento de isómeros *cis* y *trans*

A algunos estudiantes les resulta difícil mirar una conformación de silla y decir si un ciclohexano disustituido es el isómero *cis* o el *trans*. En la representación siguiente, los dos grupos metilo parecen estar orientados en direcciones similares. Su isomería real es *trans*, pero con frecuencia se confunde con *cis*.

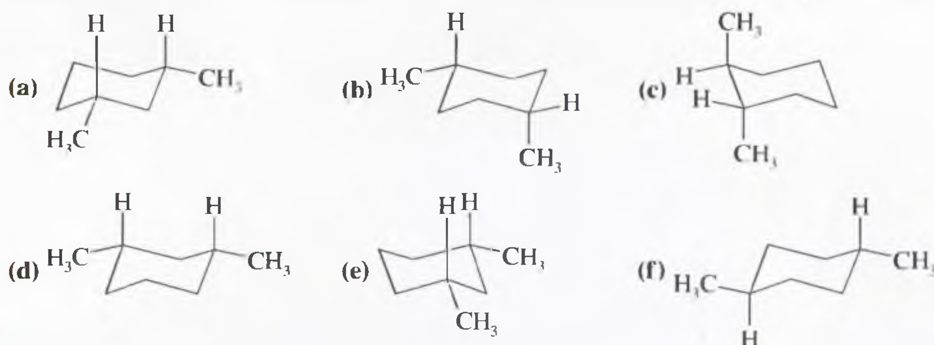


trans-1,2-dimetilciclohexano

Esta ambigüedad se evita reconociendo que cada carbono del anillo tiene dos enlaces disponibles, uno hacia arriba y otro hacia abajo. En esta representación, el grupo metilo de C1 está en el enlace dirigido hacia abajo y el grupo metilo de C2, en el enlace dirigido hacia arriba. Como uno está hacia abajo y otro hacia arriba, su relación es *trans*. Una relación *cis* requeriría que los dos grupos estuviesen hacia arriba o bien hacia abajo.

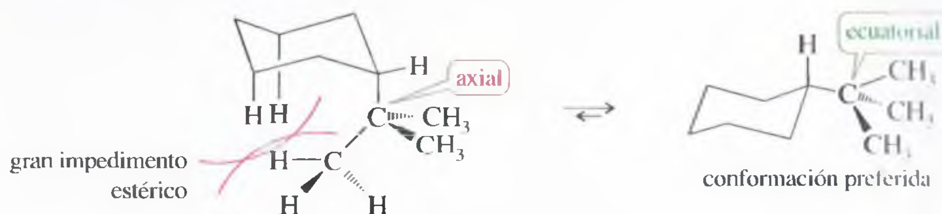
PROBLEMA 3.28

Nombre los compuestos siguientes. Recuerde que dos enlaces hacia *arriba* están en relación *cis*; dos enlaces hacia *abajo* están en *cis*, y un enlace hacia *arriba* y otro hacia *abajo* están en *trans*.



3.15B Grupos extremadamente voluminosos

Algunos grupos, tales como el *terc*-butilo, son tan voluminosos que en posiciones axiales tienen mucho impedimento estérico. Sin considerar al resto de los grupos, los ciclohexanos con sustituyentes *terc*-butilo son más estables cuando este grupo está en posición ecuatorial. La siguiente figura muestra las grandes interacciones estéricas en una conformación de silla con un grupo *terc*-butilo axial.



Si dos grupos *terc*-butilo van unidos a un anillo, estarán mucho menos impedidos si los dos se encuentran en posición ecuatorial. Si el tipo de sustitución es tal que ninguna conformación de silla permite que los dos grupos voluminosos se encuentren en posiciones ecuatoriales, entonces el anillo se ha de deformar para adoptar una conformación de barca retorcida. Por ejemplo, el *cis*-1,4-di-*terc*-butilciclohexano (Figura 3.28) es más estable en la conformación de barca retorcida o semibarca.

PROBLEMA 3.29

Represente la conformación más estable de:

(a) *cis*-1-*t*-butil-3-etilciclohexano.
(b) *trans*-1-*t*-butil-2-metilciclohexano.
(c) *trans*-1-*t*-butil-3-(1,1-dimetilpropil)ciclohexano.

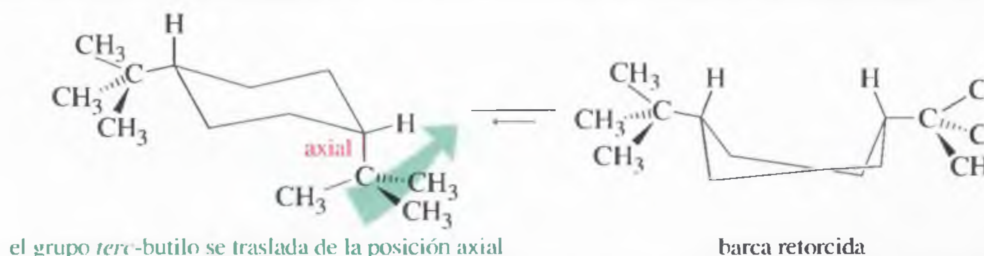


Figura 3.28
La conformación más estable del *cis*-1,4-di-*terc*-butilciclohexano es una barca retorcida. Cualquiera de las posibles conformaciones de silla requiere que uno de los grupos *terc*-butilo voluminosos ocupe una posición axial.

3.16 Moléculas bicíclicas

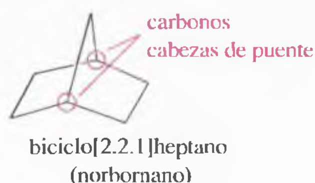
Se pueden unir dos o más anillos para formar sistemas *bicíclicos* o *policíclicos*. Dos anillos pueden unirse de tres formas, dando lugar a tres tipos de sistemas bicíclicos: **biciclos fusionados**, que son los más comunes, los cuales comparten dos átomos de carbono adyacentes y el enlace que los une; **biciclos puenteados**, también bastante comunes, los cuales comparten dos átomos de carbono no adyacentes (carbonos *cabeza de puente*) y uno o más átomos de carbono (el puente), situados entre las dos cabezas de puente, y **espiranos o biciclos espiránicos**, en los cuales los dos anillos comparten un solo átomo de carbono; este tipo de compuestos bicíclicos es menos frecuente que los anteriores.

biciclos fusionados



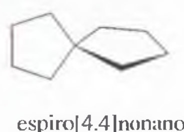
biciclo[4.4.0]decano
(decalina)

biciclos puenteados



biciclo[2.2.1]heptano
(norbornano)

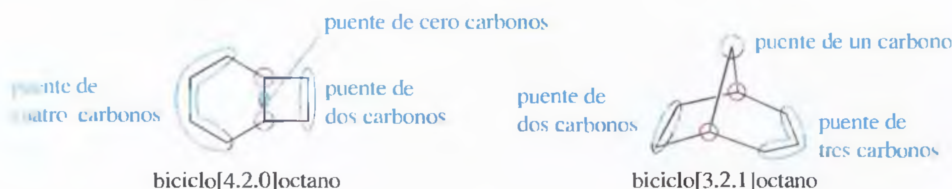
espirocíclicos



espiro[4.4]nonano

3.16A Nomenclatura de los alcanos bicíclicos

El nombre de un compuesto bicíclico está basado en el nombre del alcano que tiene el mismo número de átomos de carbono que en el conjunto de anillos. Este nombre va a continuación del prefijo *biciclo* y de tres números, separados por puntos y entre corchetes. Los ejemplos siguientes contienen ocho átomos de carbono y se nombran como: biciclo[4.2.0]octano y biciclo[3.2.1]octano, respectivamente.



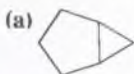
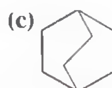
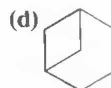
biciclo[4.2.0]octano   biciclo[3.2.1]octano

Las moléculas bicíclicas se encuentran en muchas estructuras de productos naturales. Un derivado del biciclo[3.2.1]octano, en el que el átomo de carbono del puente se ha sustituido por un átomo de nitrógeno, se encuentra en la cocaína, una droga adictiva que produce euforia.

Todos los sistemas bicíclicos fusionados y puenteados tienen tres puentes que conectan los átomos cabeza de puente (círculos rojos) donde se conectan los anillos. Los números entre corchetes dan el número de átomos de carbono que hay en cada uno de los puentes que conectan los carbonos cabeza de puente, por orden decreciente de tamaño.

PROBLEMA 3.30

Nombre los compuestos siguientes:

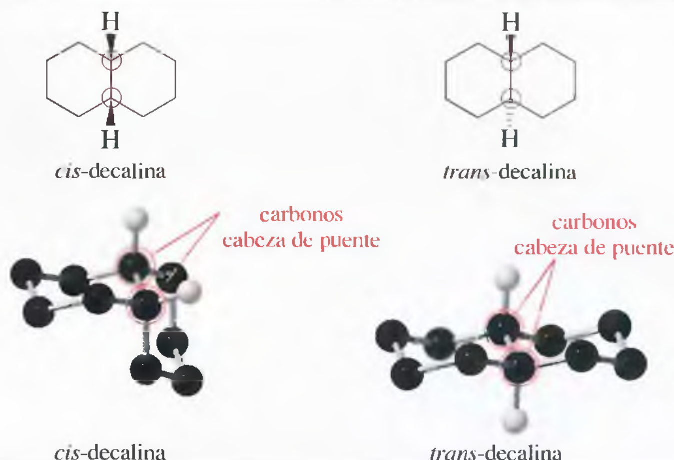
(a)  **(b)**  **(c)**  **(d)** 

3.16B *cis*- y *trans*-decalina

La decalina (biciclo[4.4.0]decano) es el ejemplo más corriente de un sistema de anillos fusionados. Existen dos isómeros geométricos de la decalina, como se muestra en la Figura 3.29. Uno tiene los anillos fusionados en *cis* y el otro en *trans*. Sería conveniente que el lector hiciera un modelo molecular de la decalina para seguir las explicaciones.

Si se considera el anillo de la izquierda de la *cis*-decalina, los dos enlaces del anillo de la derecha están dirigidos hacia abajo (y los hidrógenos que llevan enlazados, hacia arriba); por lo tanto, esos enlaces son *cis* y la fusión de anillo será *cis*. En la *trans*-decalina, uno de los enlaces del anillo de la derecha se dirige hacia arriba y otro hacia abajo; estos enlaces son *trans* y la fusión de anillo es *trans*. Los anillos de seis miembros en ambos isómeros adquieren conformaciones de silla, según se muestra en la Figura 3.29.

La conformación de la *cis*-decalina es algo flexible, mientras que el isómero *trans* es bastante rígido. Si uno de los anillos en el isómero *trans* experimentara una interconversión silla-silla, los dos enlaces del segundo anillo se transformarían en axiales y



▶ **Figura 3.29**
La *cis*-decalina resulta de la fusión de dos anillos de ciclohexano tal que el segundo anillo está unido al primero por dos enlaces en *cis*. En la *trans*-decalina la fusión tiene lugar a través de dos enlaces en *trans* (el resto de hidrógenos se han omitido para mayor claridad).

formarían un ángulo de 180°. Esta conformación es imposible y evita que tenga lugar una interconversión silla-silla en la *trans*-decalina.

PROBLEMA 3.31

Utilice sus modelos moleculares para hacer una interconversión silla-silla en cada anillo de la conformación de la *cis*-decalina mostrada en la Figura 3.29. Represente la conformación que se obtiene.

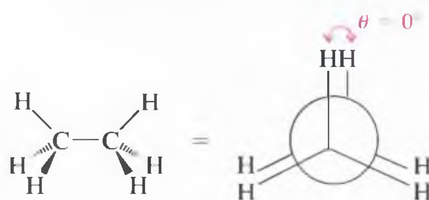
Glosario del Capítulo 3

Acíclico No cíclico. (p. 100)
Alcano Hidrocarburo que sólo tiene enlaces sencillos. **Hidrocarburo saturado**, de fórmula general C_nH_{2n+2}. (p. 80)
Análisis conformacional Estudio energético de las diferentes conformaciones. (p. 96)
Ángulo diedro (θ) (*véase* también **conformaciones**) Ángulo entre dos grupos específicos en la proyección de Newman. (p. 95)
Calor de combustión Calor liberado cuando se quema un mol de un compuesto con exceso de oxígeno, obteniendo CO_2 y H_2O, en un *calorímetro*. Es una medida del contenido energético de una molécula. (p. 103)
Carbonos cabeza de puente Átomos de carbono compartidos por dos o más anillos. Tres cadenas de átomos de carbono (puentes) conectan las cabezas de puente. (p. 117)
Cíclico Contiene un anillo de átomos. (p. 100)
Cicloalcano Alcano que contiene un anillo de átomos de carbono de fórmula general C_nH_{2n}. (p. 100)
Combustión Oxidación rápida a altas temperaturas en presencia de aire u oxígeno. (p. 92)
Compuesto bicíclico puenteado Compuesto que contiene dos anillos unidos a átomos de carbono no adyacentes. (p. 117)

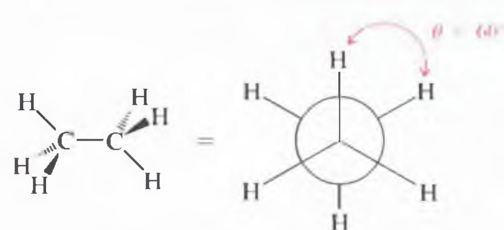


sistemas bicíclicos puenteados (las cabezas de puente se indican con un círculo rojo)

Compuestos espiránicos Compuestos bicíclicos en los que los dos anillos sólo comparten un átomo de carbono. (p. 117)
Conformación alternada Cualquier conformación que tiene los enlaces igualmente espaciados en la proyección de Newman. La conformación con $\theta = 60°$ es una conformación alternada. (p. 95)

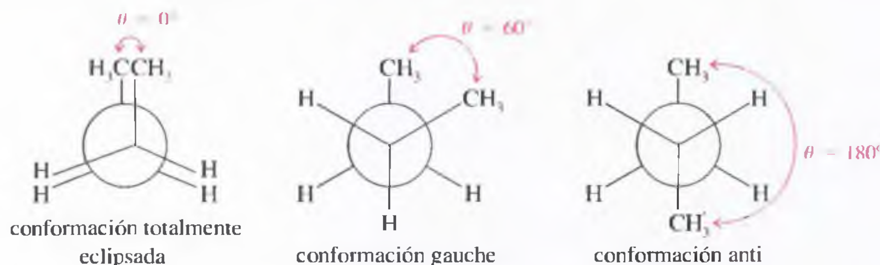


conformación eclipsada del etano

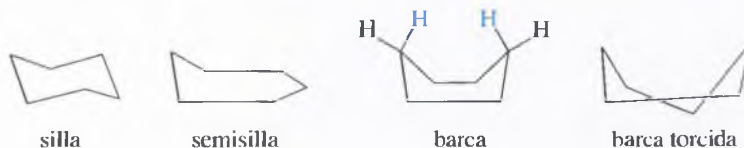


conformación alternada del etano

Conformación anti Conformación con un ángulo diedro de 180° entre los grupos más grandes. Generalmente es la conformación de energía más baja. (p. 98)
Conformación eclipsada Conformación con enlaces alineados, uno detrás de otro (eclipsados), en la proyección de Newman. La conformación con $\theta = 0°$ es una conformación eclipsada. *Véase* también **conformación alternada**. (p. 95)
Conformación gauche Conformación con un ángulo diedro de 60° entre los dos grupos adyacentes más grandes. (p. 98)
Conformación sesgada Cualquier conformación que no esté alternada ni eclipsada. (p. 95)
Conformación totalmente eclipsada (simperiplanar) Conformación con un ángulo diedro de 0° entre los grupos más grandes. Normalmente es la conformación de energía más alta. (p. 98)
Conformaciones Estructuras que se interconvierten mediante rotaciones alrededor de enlaces sencillos. En la mayor parte de los casos, las conformaciones se interconvierten a temperatura ambiente y no son isómeros entre ellas. (p. 94)

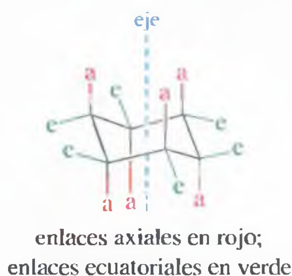


Conformaciones de ciclohexanos (p. 106)



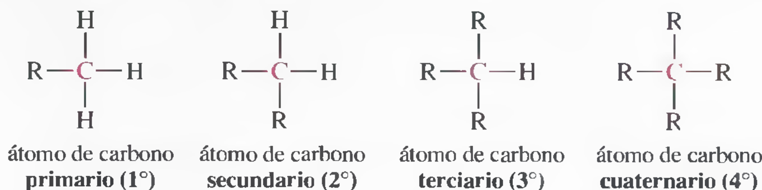
Conformación de barca: es la conformación plegada menos estable del ciclohexano, con ambas partes plegadas hacia arriba. La conformación de barca más estable es la **barca retorcida**. La deformación o retorcimiento minimiza la tensión torsional y la tensión estérica.
Conformación de semisilla: conformación inestable a medio camino entre la conformación de silla y la conformación de barca. En esta conformación, parte del anillo es plano.
Conformación de silla: es la conformación más estable del ciclohexano, con una parte plegada hacia arriba y otra plegada hacia abajo.
Hidrógenos mástil: dos hidrógenos (azul) de la conformación de barca que apuntan hacia arriba como los mástiles de un barco. La barca retorcida reduce la repulsión estérica de los hidrógenos mástil.

Cracking Calentamiento de alcanos de cadena larga para romperlos en moléculas más pequeñas. (p. 92)
Cracking catalítico: *cracking* en presencia de un catalizador.
Hidrocracking: *cracking* catalítico en presencia de hidrógeno para obtener mezclas de alcanos.
Energía torsional Energía requerida para girar un enlace y obtener una conformación específica. (p. 95)
Enlace axial Uno de los seis enlaces (tres hacia arriba y tres hacia abajo) de la conformación de silla del anillo del ciclohexano que es paralelo al «eje» del anillo. (p. 107)
Enlace ecuatorial Uno de los seis enlaces (tres hacia abajo y tres hacia arriba) del anillo del ciclohexano que están dirigidos hacia fuera, hacia el «ecuador» del anillo. Las posiciones ecuatoriales se muestran en verde en la siguiente representación. (p. 108)



enlaces axiales en rojo;
enlaces ecuatoriales en verde

Estructuras de caballete Forma de representar en el plano conformaciones, con una cierta perspectiva tridimensional y con una cierta inclinación del enlace central C—C. (p. 95)
Grado de sustitución alquílica Número de grupos alquilo enlazados a un átomo de carbono determinado en un compuesto o en un radical alquilo. (p. 84)

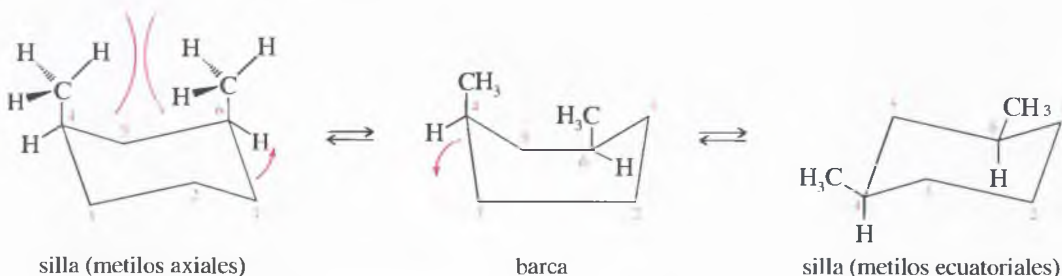


Grupo alquilo Grupo de átomos que queda después de quitar un átomo de hidrógeno a un alcano; es un sustituyente parecido a un alcano. Se simboliza por R. (p. 84)
Grupo metileno Grupo $—CH_2—$. (p. 81)
Grupo metilo Grupo $—CH_3$. (p. 84)
Grupo metino Grupo $—\overset{|}{C}H—$.
Halogenación Reacción de alcanos con halógenos, en presencia de calor o luz, para formar productos que resultan de sustituir formalmente átomos de hidrógeno por átomos de halógenos. (p. 93)



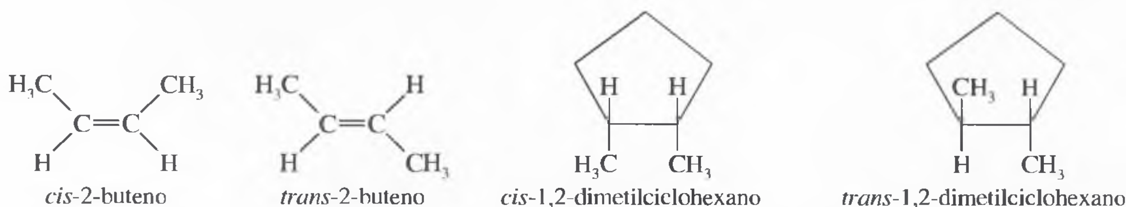
$$R—H + X_2 \xrightarrow{\text{calor o luz}} R—X + HX \qquad X = F, Cl, Br$$

Hidrocarburo aromático Hidrocarburo que tiene un anillo similar al benceno. (p. 69)
Hidrofílico Que tiene afinidad por el agua, soluble en agua.
Hidrofóbico Repelido por el agua, insoluble en agua. (p. 88)
Homólogos Dos compuestos que sólo difieren en un grupo $—CH_2—$. (p. 82)
Impedimento estérico o **tensión estérica** Interferencia entre dos grupos voluminosos que están tan próximos que sus nubes de electrones experimentan una repulsión. (p. 98)
Índice de octano Medida de las propiedades antidetonantes de una mezcla de gasolina. El índice de octano es el porcentaje de isooctano (2,2,4-trimetilpentano) en una mezcla isooctano/heptano que comienza a detonar con la misma relación de compresión que la gasolina examinada. (p. 90)
Interacción 1,3-diaxial Impedimento estérico fuerte entre dos grupos axiales de carbonos alternados del ciclohexano. (p. 112)
Interconversión silla-silla (inversión de anillo) Es el proceso por el que una conformación de silla de un ciclohexano se convierte en otra, con todas las posiciones axiales y ecuatoriales invertidas. La conformación de barca es un intermedio en la interconversión silla-silla. (p. 110)



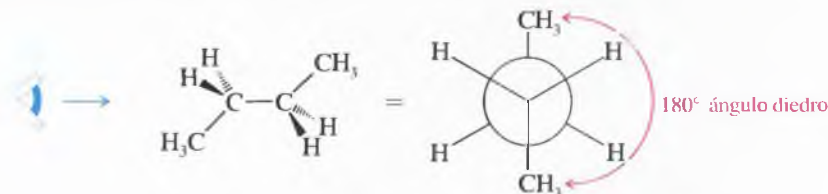
Isómeros *cis-trans* (isómeros geométricos) Estereoisómeros que sólo difieren en su disposición *cis* o *trans* en un anillo o en un doble enlace. (p. 102)

***Cis*:** tiene dos grupos similares dirigidos hacia la misma cara del anillo o del doble enlace.
***Trans*:** tiene dos grupos similares dirigidos hacia caras opuestas del anillo o del doble enlace.



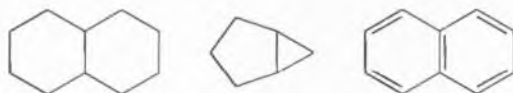
Isómeros constitucionales Isómeros cuyos átomos están conectados de forma diferente y que difieren en su secuencia de enlaces. (p. 54)
Isómeros geométricos *Véase* **isómeros *cis-trans***, término de la IUPAC. (p. 102)

***n*-alcano, alcano normal o alcano de cadena lineal** Alcano con todos sus átomos de carbono en una cadena lineal, sin ramificaciones ni sustituyentes alquilo. (p. 82)
Nombres comunes Nombres desarrollados históricamente, específicos para cada compuesto. También se llaman **nombres triviales.** (p. 82)
Nomenclatura de la IUPAC Nomenclatura sistemática que sigue las reglas adoptadas por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada *(International Union of Pure and Applied Chemistry).* (p. 83)
Nomenclatura sistemática Nomenclatura de la IUPAC, nomenclatura que sigue las reglas adoptadas por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada *(International Union of Pure and Applied Chemistry).* (p. 83)
Parafinas Otro nombre para los alcanos. (p. 92)
Proyecciones de Newman Forma de representar las conformaciones de una molécula mirando a lo largo del enlace que conecta dos átomos de carbono. (p. 94)



proyección de Newman del butano en conformación anti

Queroseno Fracción de destilación del petróleo, con un intervalo en el punto de ebullición más alto que el de la gasolina y más bajo que el del gasoil. El queroseno antes se utilizaba para el alumbrado y la calefacción, pero ahora la mayor parte de esta fracción de petróleo se somete a una posterior refinación para su uso como combustible de aviones. (p. 91)
Saturado Que no tiene enlaces dobles o triples. (p. 80)
Sistema de anillos fusionados Molécula en la que dos o más anillos comparten átomos de carbono adyacentes. (p. 117)



sistemas de anillos fusionados

Sustituyente Cadena lateral o accesoria de la cadena principal. (p. 83)
Tensión angular o tensión de Baeyer Tensión asociada a los ángulos de enlace comprimidos a ángulos menores o mayores que los correspondientes a su hibridación. (p. 103)
Tensión de anillo Tensión añadida asociada con la estructura cíclica de un compuesto, comparada con un compuesto acíclico del mismo número de carbonos. Está formada por la tensión angular y la tensión torsional. (p. 103)

Tensión angular o tensión de Baeyer: tensión asociada con la modificación o compresión de los ángulos de enlace que han pasado a tener valores más grandes o más pequeños que los correspondientes a la hibridación de los átomos que los definen.

Tensión torsional: tensión asociada al eclipsamiento de los enlaces en el anillo.

Tensión torsional Resistencia de un enlace a ser girado. (p. 95)

Pautas esenciales para resolver los problemas del Capítulo 3

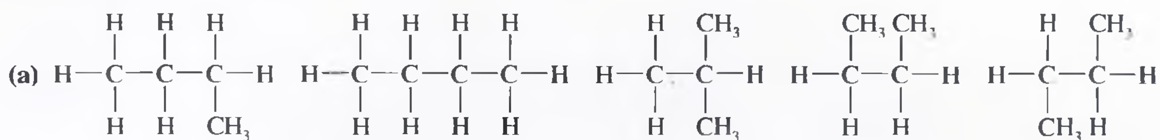
1. Explicar y predecir las tendencias en las propiedades físicas de los alcanos.
2. Nombrar correctamente los alcanos, cicloalcanos y alcanos bicíclicos.
3. Dado el nombre de un alcano, representar la estructura y escribir la fórmula molecular.
4. Comparar las energías de las conformaciones de los alcanos y predecir cuál es la conformación más estable.
5. Comparar las energías de los cicloalcanos y explicar la tensión de anillo.
6. Identificar y formular los estereoisómeros *cis* y *trans* de los cicloalcanos.
7. Representar de forma apropiada las conformaciones del ciclohexano y predecir las conformaciones más estables de los ciclohexanos sustituidos.

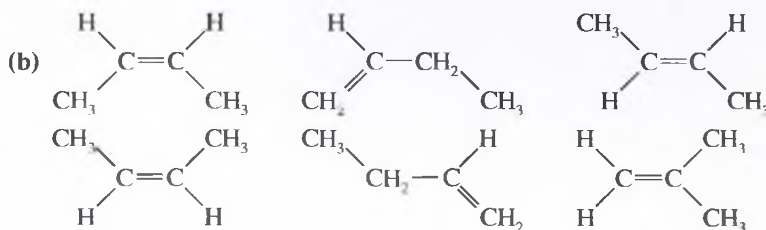
Problemas

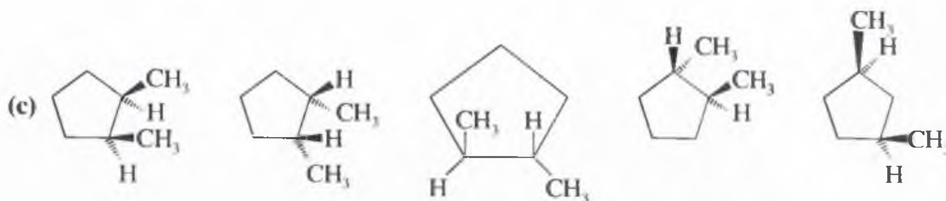
3.32 Defina y ponga un ejemplo para cada término:

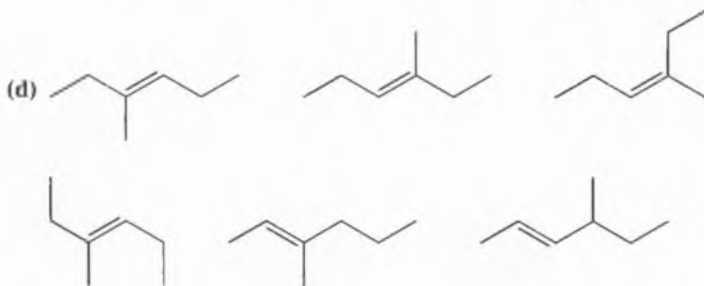
(a) alcano **(b)** alqueno **(c)** alquino
(d) saturado **(e)** hidrofóbico **(f)** aromático
(g) hidrofílico **(h)** *n*-alcano **(i)** grupo metileno
(j) grupo metilo **(k)** nombre común **(l)** nombre sistemático
(m) conformaciones **(n)** eclipsado **(o)** proyección de Newman
(p) conformación alternada **(q)** gauche **(r)** conformación anti
(s) alcano acíclico **(t)** isómero *cis-trans* en un anillo **(u)** conformación de silla
(v) conformación de barca **(w)** barca retorcida **(x)** conformación de semisilla
(y) posición axial **(z)** posición ecuatorial **(A)** *cracking* catalítico
(B) interconversión silla-silla **(C)** sistema de anillos fusionados **(D)** compuesto bicíclico puenteado
(E) átomos de carbono cabeza de puente **(F)** combustión

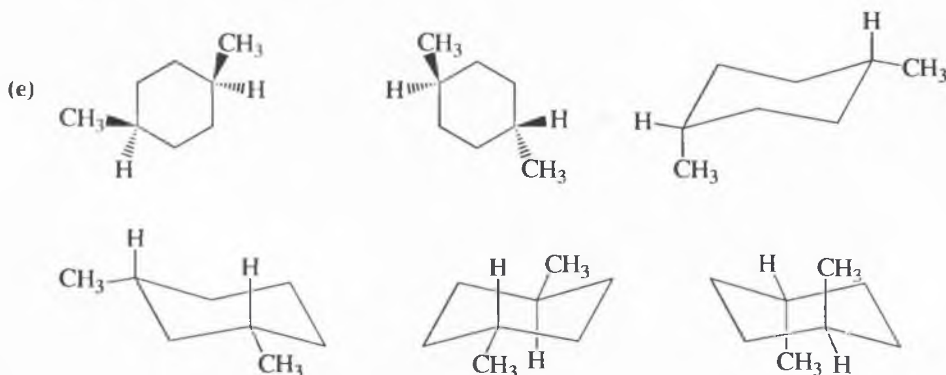
3.33 ¿Cuál de las siguientes estructuras de Lewis representa el mismo compuesto? ¿Cuáles representan compuestos diferentes?











3.34 Represente las estructuras de los siguientes compuestos:
(a) 3-etiloctano **(b)** 4-isopropildecano **(c)** *sec*-butilcicloheptano
(d) 2,3-dimetil-4-propilnonano **(e)** 2,2,4,4-tetrametilhexano **(f)** *trans*-1,3-dietilciclopentano
(g) *cis*-1-etil-4-metilciclohexano **(h)** isobutilciclopentano **(i)** *t*-butilciclohexano
(j) pentilciclohexano **(k)** ciclobutilciclohexano **(l)** *cis*-1-bromo-3-clorciclohexano

3.35 Cada uno de los nombres siguientes corresponde a más de un alcano. Para cada caso, represente y nombre dos estructuras que correspondan a la descripción:
(a) un metilheptano **(b)** un dietildecano **(c)** un *cis*-dietilcicloheptano
(d) un *trans*-dimetilciclopentano **(e)** un (2,3-dimetilpentil)cicloalcano **(f)** un biciclodecano

3.36 Escriba estructuras de series homólogas de alcoholes (R—OH) que tengan de uno a seis carbonos.

3.37 Nombre los siguientes alcanos según las reglas de la IUPAC:
(a) $CH_3C(CH_3)_2CH(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ **(b)** $CH_3CH_2—CH(CH_3CHCH_3)—CH_2CH_2—CH(CH_3CHCH_3)—CH_3$

(c) **(d)** CH_3, CH_3, CH_2CH_3 **(e)**

(f) CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$ **(g)** $C(CH_2CH_3)_3$ **(h)** CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$

3.38 Formule y nombre ocho isómeros de fórmula molecular C_8H_{18}.

3.39 Los siguientes nombres son incorrectos o incompletos, pero representan estructuras reales. Formule cada estructura y nómbrela correctamente.
(a) 2-etilpentano **(b)** 3-isopropilhexano **(c)** 5-cloro-4-metilhexano
(d) 2-dimetilbutano **(e)** 2-ciclohexilbutano **(f)** 2,3-dietilciclopentano

3.40 En cada par de compuestos, ¿qué compuesto tiene el punto de ebullición más alto? Razónelo.
(a) octano o 2,2,3-trimetilpentano **(b)** heptano o 2-metilnonano **(c)** 2,2,5-trimetilhexano o nonano

3.41 Hay ocho diferentes grupos alquilo de cinco carbonos.
(a) Formúlelos. **(b)** Diga el nombre sistemático.
(c) En cada caso, diga el grado de sustitución (primaria, secundaria o terciaria) del átomo de carbono cabeza, enlazado a la cadena principal.

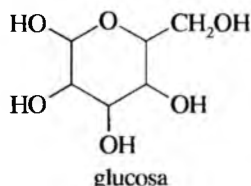
3.42 Utilize la proyección de Newman, a lo largo del enlace indicado, para representar la conformación más estable de cada compuesto.
(a) 3-metilpentano a lo largo del enlace C2—C3
(b) 3,3-dimetilhexano a lo largo del enlace C3—C4

3.43 **(a)** Represente dos conformaciones de silla del *cis*-1,3-dimetilciclohexano, y nombre cada posición como axial o ecuatorial.
(b) Diga cuál es la conformación de energía más alta y la conformación de energía más baja.
(c) Se ha medido la diferencia de energía entre estas dos conformaciones, siendo aproximadamente de 5.4 kcal (23 kJ) por mol. ¿Qué cantidad de esta diferencia de energía corresponde a la energía torsional de la relación gauche?
(d) ¿Cuánta energía se debe a la tensión estérica adicional de la interacción 1,3-diaxial?

3.44 Represente las dos conformaciones de silla de cada compuesto y describa los sustituyentes como axiales o ecuatoriales. En cada caso, determine qué conformación es más estable.
(a) *cis*-1-etil-2-isopropilciclohexano **(b)** *trans*-1-etil-2-isopropilciclohexano
(c) *cis*-1-etil-3-metilciclohexano **(d)** *trans*-1-etil-3-metilciclohexano
(e) *cis*-1-etil-4-metilciclohexano

3.45 Teniendo en cuenta lo que sabe de las energías torsionales de los ciclohexanos sustituidos, prediga cuál de los dos isómeros de la decalina es más estable. Razónelo.

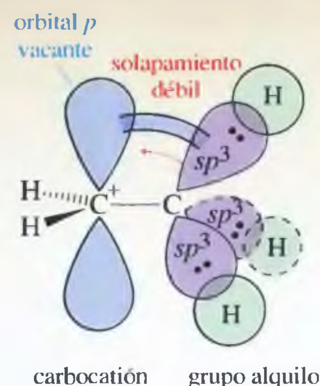
3.46 La forma más estable de la glucosa contiene un anillo de seis miembros en una conformación de silla con todos los sustituyentes ecuatoriales. Represente esta conformación más estable de la glucosa.



glucosa

CAPÍTULO 4

El estudio de las reacciones químicas



4.1 Introducción

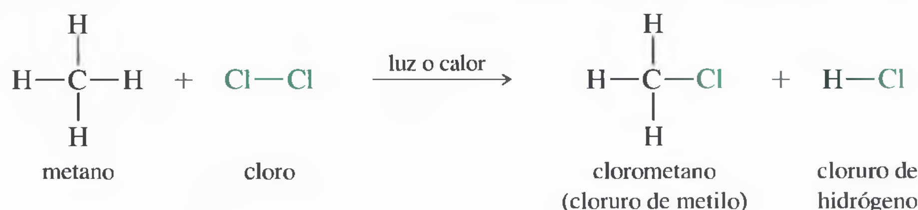
El aspecto más interesante y útil de la química orgánica es el estudio de las reacciones de los compuestos orgánicos. No se pueden memorizar miles de reacciones orgánicas específicas, pero se pueden organizar en grupos lógicos basados en el mecanismo de una reacción y en los intermedios que implica. Se comenzará el estudio considerando la halogenación de alcanos, una reacción relativamente sencilla que transcurre en fase gaseosa, sin la utilización de un disolvente que complique su estudio. En la práctica, los alcanos son tan poco reactivos que raramente se utilizan como sustancias de partida en las síntesis orgánicas. El hecho de comenzar con el estudio de sus reacciones se debe a que ya se han estudiado su estructura y propiedades, y a que sus reacciones son relativamente sencillas. Una vez que se han utilizado los alcanos para desarrollar las herramientas de cara al estudio de las reacciones, se aplicarán esas herramientas a las reacciones más usuales.

La ecuación química de la reacción, con los reactivos a la izquierda y los productos a la derecha, es sólo el primer paso en el estudio de una reacción. Si realmente se quiere entender una reacción, también se debe conocer el **mecanismo**, los pasos que hay que seguir desde los reactivos hasta los productos. Para saber cómo transcurre la reacción, estudiaremos su **termodinámica**, esto es, la energía de la reacción en el equilibrio. La cantidad de reactivos y productos presentes en el equilibrio depende de sus estabilidades relativas.

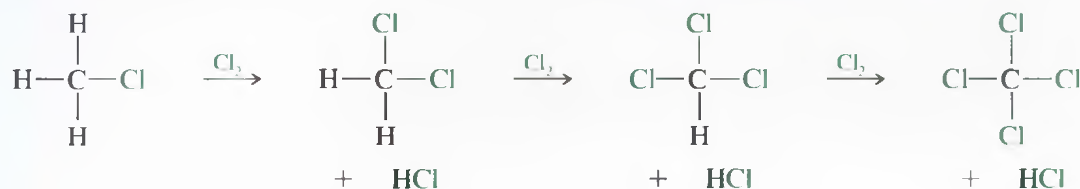
A pesar de que el equilibrio puede favorecer la formación de un producto, la reacción puede que no transcurra a una velocidad adecuada. Para realizar una reacción en un tiempo adecuado (evitando que la reacción sea violenta), se estudia su **cinética**. esto es, la variación de la velocidad de reacción bajo diferentes condiciones y diferentes concentraciones de reactivos. Entender la cinética de la reacción ayuda a proponer un mecanismo de reacción que sea coherente con las propiedades que se observan.

4.2 Cloración del metano

La reacción del metano con el cloro produce una mezcla de productos clorados, cuya composición depende de la cantidad de cloro añadido y también de las condiciones de reacción. Para que la reacción se produzca a una velocidad adecuada se necesita luz o calor.



Esta reacción puede continuar, en cada etapa se necesita luz o calor:



Esta secuencia plantea varias cuestiones acerca de la cloración del metano. ¿Por qué se necesita luz o calor para que la reacción se produzca? ¿Por qué se obtiene una mezcla de productos? ¿Hay alguna forma de modificar la reacción para obtener un solo producto puro? ¿Los productos que se forman, lo hacen debido a que son posiblemente los más estables o a que se forman más rápidamente que otros productos?

Se responderá a estas preguntas, pero primero se han de entender tres aspectos de la reacción: el mecanismo, la termodinámica y la cinética.

1. El **mecanismo** es la descripción completa, paso a paso, de qué enlaces se rompen y qué enlaces se forman cuando se obtienen unos productos determinados.
2. La **termodinámica** es el estudio de los cambios de energía que acompañan a las transformaciones físicas y químicas. Permite comparar la estabilidad de los reactivos y productos, y predecir qué compuestos están favorecidos en el equilibrio.
3. La **cinética** es el estudio de la velocidad de reacción, determina qué productos se forman más rápidamente. La cinética también ayuda a predecir cómo cambia la velocidad si se cambian las condiciones de reacción.

Se utilizará la cloración del metano para mostrar cómo se estudia una reacción. Antes de proponer un mecanismo detallado, se debe saber todo lo posible acerca de cómo transcurre la reacción y qué factores afectan a la velocidad de reacción, así como por qué se obtienen unos productos u otros.

Un estudio cuidadoso de la cloración del metano ha permitido establecer tres características importantes:

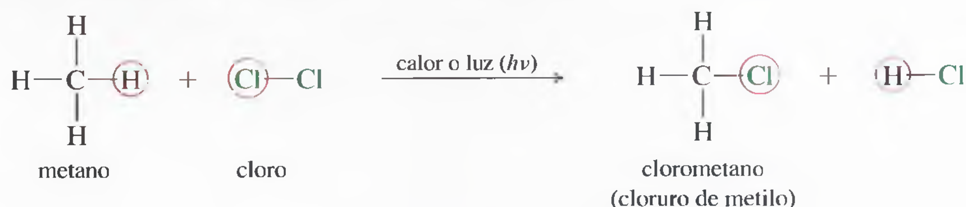
1. La cloración no transcurre a temperatura ambiente en ausencia de luz. La reacción comienza cuando la mezcla se expone a la luz o cuando se calienta; es decir, sabemos que la reacción requiere alguna forma de energía para *iniciarse*.
2. La longitud de onda de luz más adecuada es la correspondiente al color azul que es fuertemente absorbida por el cloro gas. Esto implica que la luz es absorbida por la molécula de cloro, activa al cloro, y así inicia la reacción con el metano.
3. La reacción iniciada por la luz tiene un *rendimiento cuántico* alto. Esto significa que se forman muchas moléculas del producto por cada fotón de luz absorbido. El mecanismo debe explicar cómo se producen cientos de reacciones individuales del metano con cloro debido a la absorción de un fotón por cada una de las moléculas de cloro.

4.3 Reacción radicalaria en cadena

Se propone un mecanismo de **reacción en cadena** para explicar la cloración del metano. Una reacción en cadena consta de tres etapas:

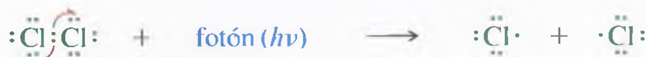
1. **Etapa de iniciación**, que genera un intermedio reactivo.
2. **Etapa de propagación**, en la que el intermedio reactivo reacciona con la molécula estable para formar otro intermedio reactivo, permitiendo que la cadena continúe hasta que los reactivos se agoten o se destruya el intermedio reactivo.
3. **Etapa de terminación**, en la que se dan reacciones colaterales que destruyen los intermedios reactivos, y tienden a aminorar o parar la reacción.

Cuando se estudia la cloración del metano, se ha de considerar la primera reacción de formación de clorometano (nombre común, *cloruro de metilo*). Esta reacción es una **sustitución**: el cloro no se añade al metano, sino que un átomo de cloro es *sustituido* por un átomo de hidrógeno, dando como subproducto HCl.



4.3A Paso de iniciación: generación de radicales

La luz azul que es absorbida por el cloro, pero no por el metano, promueve esta reacción. La luz azul tiene la energía apropiada para escindir una molécula de cloro (Cl_2) en dos átomos de cloro (58 kcal/mol)[1]. La ruptura de una molécula de cloro cuando absorbe un fotón se ilustra a continuación:



Observe la forma de las «medias-flechas» en forma de anzuelo que se utilizan para mostrar el movimiento de cada uno de los electrones que forman parte del par de electrones del enlace Cl — Cl. Se usan flechas curvadas para mostrar el movimiento de *pares* de electrones, las medias-flechas se utilizarán para indicar el movimiento de cada uno de los electrones del par. Estas medias-flechas muestran que los dos electrones del enlace Cl — Cl se separan quedándose un electrón en cada átomo.

La ruptura de una molécula de cloro es un paso de iniciación que da lugar a dos átomos de cloro altamente reactivos. Un átomo de cloro es un ejemplo de **reactivo intermedio**: una especie de vida media muy pequeña que nunca está presente en concentraciones altas ya que reacciona tan pronto como se forma. Cada átomo de Cl· tiene un número impar de electrones de valencia (siete), uno de los cuales está desapareado. El electrón desapareado se llama *electrón impar* o *electrón radical*. Las especies con electrones desapareados se conocen como **radicales** o **radicales libres**. Los radicales son deficientes en electrones porque no alcanzan el octeto. Los electrones impares se combinan rápidamente con un electrón de otro átomo para completar un octeto y formar un enlace.

Los radicales libres pueden jugar un papel importante en las enfermedades y en la aceleración del envejecimiento. En el transcurso de la vida diaria, las especies de oxígeno reactivo se encuentran en el ambiente y se producen en el cuerpo humano. Estas especies se descomponen dando lugar a radicales hidroxilo de vida corta, que pueden reaccionar con las proteínas y el ADN celular. El daño que producen es acumulativo y puede dar lugar a enfermedades cardiacas, cáncer y envejecimiento prematuro.

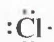
La Figura 4.1 muestra las estructuras de Lewis de algunos radicales libres. Los radicales a menudo son representados por una estructura con un solo punto que representa el electrón desapareado impar.

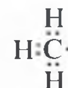
PROBLEMA 4.1

Represente las estructuras de Lewis de los siguientes radicales libres:

(a) radical *n*-propilo, $CH_3—CH_2—\dot{C}H_2$ **(b)** radical *terc*-butilo, $(CH_3)_3C\cdot$
(c) radical isopropilo **(d)** átomo de yodo

Estructuras de Lewis




Escrito







átomo de cloro | átomo de bromo | radical hidroxilo | radical metilo | radical etilo

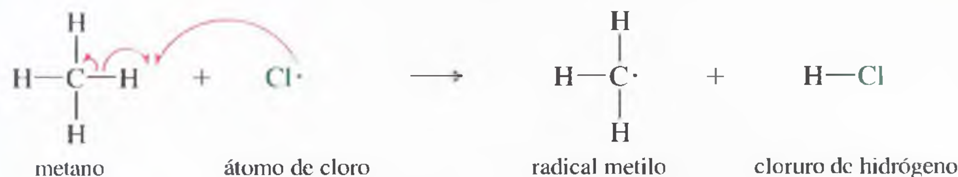
▶ **Figura 4.1**
Los radicales libres son especies reactivas con número impar de electrones. En la fórmula, los electrones desapareados se representan por un punto.

[1] La energía de un fotón de luz está relaciona con su frecuencia por la fórmula $E = h\nu$, donde h es la constante de Planck. La luz azul tiene una energía aproximada de 60 kcal (250 kJ) por einstein (un einstein es un mol de fotones).

4.3B Etapa de propagación

Cuando un radical de cloro choca con una molécula de metano, capta un átomo de hidrógeno del metano. Uno de los electrones del enlace C—H permanece en el carbono, mientras que el otro se combina con el electrón impar del átomo de cloro para formar un enlace H—Cl.

Primer paso de propagación



metano átomo de cloro radical metilo cloruro de hidrógeno

Este paso sólo forma uno de los productos finales: la molécula de HCl. Un paso posterior ha de formar clorometano. Observe que el primer paso de propagación comienza con un radical libre (el átomo de cloro) y produce otro radical libre (el radical metilo). La regeneración de un radical libre es característica de una etapa de propagación de una reacción en cadena. La reacción puede continuar ya que se produce otro reactivo intermedio.

En el segundo paso de propagación, el radical metilo reacciona con una molécula de cloro para formar clorometano. El electrón no apareado del radical metilo se combina con uno de los dos electrones del enlace Cl—Cl para formar el enlace Cl—CH_3 y el átomo de cloro se queda con el electrón no apareado.

Segundo paso de propagación



radical metilo molécula de cloro clorometano átomo de cloro

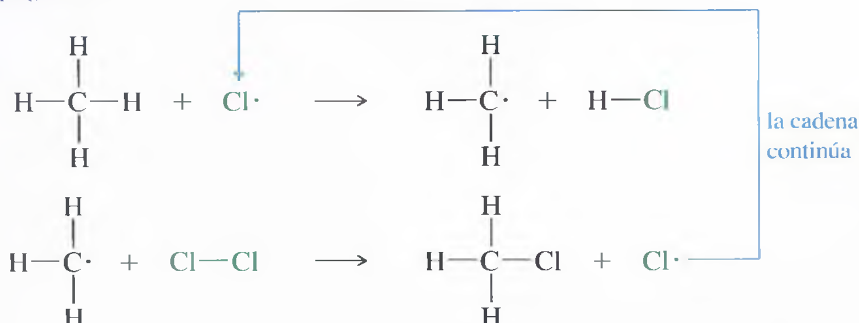
Además de formar clorometano, el segundo paso de propagación produce otro átomo de cloro. El átomo de cloro puede reaccionar con otra molécula de metano, dando lugar a HCl y un radical metilo, que reacciona con Cl_2 para dar clorometano y regenerar otro átomo de cloro. De esta forma, la reacción en cadena continúa hasta que los reactivos se agotan u otra reacción consume los intermedios radicalarios. La reacción en cadena explica por qué se forman muchas moléculas de cloruro de metilo y de HCl por cada fotón de luz que es absorbido. Se puede resumir el mecanismo de reacción de la forma siguiente:

MECANISMO CLAVE Halogenación radicalaria

Iniciación



Propagación



La reacción global es simplemente la suma de los pasos de propagación.

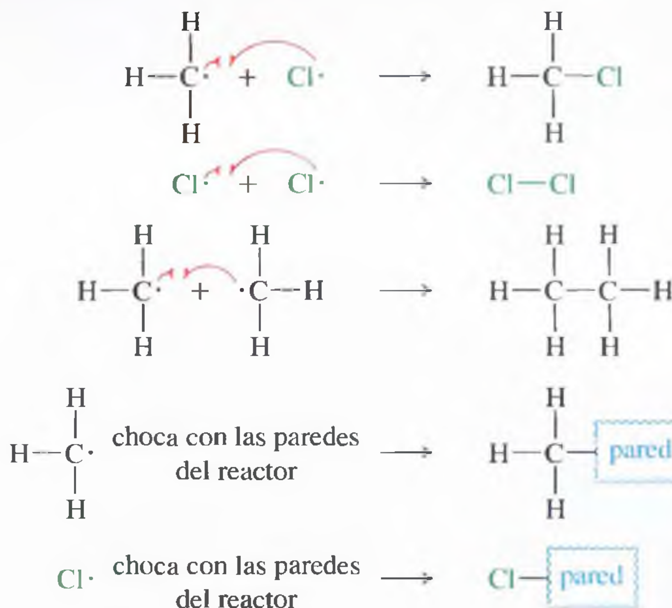


PROBLEMA 4.2

(a) Escriba los pasos de propagación que conducen a la formación de diclorometano (CH_2Cl_2) a partir de clorometano.
(b) Explique por qué la halogenación radicalaria normalmente da lugar a mezcla de productos.
(c) ¿Cómo podría una planta industrial controlar la proporción de reactivos para favorecer la producción de CCl_4?, ¿y para favorecer la formación de CH_3Cl?

4.3C Reacciones terminales

Si por cualquier causa se consume alguno de los intermedios radicalarios sin generar otros nuevos, la reacción en cadena disminuirá o se parará. Esta reacción colateral se conoce como **reacción terminal:** paso que produce menos intermedios reactivos (radicales libres) de los que consume. Los siguientes son ejemplos posibles de reacciones terminales de la cloración del metano:



Algunos agentes antitumorales actúan generando radicales hidroxilo altamente reactivos, que dañan y degradan el ADN de las células tumorales que se dividen rápidamente. Como resultado, las células mueren y el tumor se contrae. Un ejemplo de generador de radicales es la bleomicina, que se utiliza para el tratamiento del cáncer testicular.

La combinación de dos radicales libres es un paso de terminación, ya que el número de radicales libres disminuye. Otros pasos de terminación envuelven reacciones de radicales libres con las paredes del recipiente o con sustancias contaminantes. A pesar de que el primero de estos pasos de terminación da lugar a clorometano, uno de los productos, sin embargo, consume los radicales libres que son necesarios para que la reacción continúe, es decir, rompe la cadena. Su contribución a la cantidad de productos obtenidos de la reacción es pequeña comparada con la contribución de los pasos de propagación.

Mientras que una reacción en cadena está en progreso, la concentración de radicales es muy pequeña. La probabilidad de que dos radicales se combinen en un paso de terminación es más baja que la probabilidad de que cada uno se encuentre con una molécula de reactivo y dé lugar a un paso de propagación. Los pasos de terminación son importantes de cara a la finalización de una reacción, donde relativamente hay pocas moléculas de reactivos disponibles. Al llegar a este punto, es menos probable que los radicales libres encuentren una molécula de reactivo que se encuentren uno a otro (o choquen con la pared del recipiente), por lo que la reacción en cadena se para rápidamente.

PROBLEMA 4.3

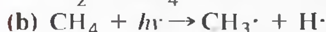
Cada uno de los siguientes mecanismos, propuestos para la cloración radicalaria del metano, es falso. Explique cómo la evidencia experimental permite descartar cada uno de estos mecanismos.



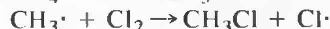
(a) $Cl_2 + h\nu \rightarrow Cl_2^*$ (una forma «activada» del cloro Cl_2)



$Cl_2^* + CH_4 \rightarrow HCl + CH_3Cl$



(b) $CH_4 + h\nu \rightarrow CH_3\cdot + H\cdot$



$CH_3\cdot + Cl_2 \rightarrow CH_3Cl + Cl\cdot$



$Cl\cdot + H\cdot \rightarrow HCl$

PROBLEMA 4.4

La cloración radicalaria del hexano da rendimientos muy bajos de 1-clorohexano, mientras que el ciclohexano puede ser transformado en clorociclohexano con un rendimiento alto.

(a) ¿Cómo puede explicar esta diferencia?

(b) ¿Qué proporción de reactivos (ciclohexano y cloro) utilizaría para la síntesis de clorociclohexano?

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

En una reacción en cadena radicalaria, los pasos de iniciación generalmente crean radicales libres nuevos. Los pasos de propagación frecuentemente combinan un radical libre y un reactivo para dar lugar a un producto y a otro radical libre. Los pasos de terminación generalmente hacen que el número de radicales libres disminuya.

4.4 Constantes de equilibrio y energía libre

Una vez que se ha establecido un mecanismo para la cloración del metano, se pueden hacer las consideraciones energéticas de las etapas individuales del mismo. Se comenzará revisando algunos de los principios que se necesitan para comprender mejor estas explicaciones.

La **termodinámica** es la rama de la química que estudia los cambios de energía que acompañan a las transformaciones químicas y físicas. Estos cambios de energía son más útiles para describir las propiedades de sistemas en equilibrio.

Las concentraciones en equilibrio de reactivos y productos están determinadas por la **constante de equilibrio** de una reacción. Por ejemplo, si A y B reaccionan para obtener C y D, la constante de equilibrio K_{eq} se define por la ecuación siguiente:

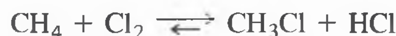


$$A + B \rightleftharpoons C + D$$

$$K_{eq} = \frac{[\text{productos}]}{[\text{reactivos}]} = \frac{[C][D]}{[A][B]}$$

El valor de K_{eq} describe la posición del equilibrio: si son más estables los productos o los reactivos y, por tanto, si están favorecidos energéticamente. Si K_{eq} es mayor que 1, la reacción está favorecida en la forma que está escrita, de izquierda a derecha; si K_{eq} es menor que 1, está favorecida la reacción inversa (de derecha a izquierda.)

La cloración del metano tiene una constante de equilibrio grande, alrededor de 1.1×10^{19}.



$$CH_4 + Cl_2 \rightleftharpoons CH_3Cl + HCl$$

$$K_{eq} = \frac{[CH_3Cl][HCl]}{[CH_4][Cl_2]} = 1.1 \times 10^{19}$$

La constante de equilibrio para la cloración es tan grande que las cantidades sobrantes de reactivos son próximas a cero en el equilibrio. Este tipo de reacción se dice que transcurre con conversión completa y el valor de K_{eq} es una medida de la tendencia de la reacción hacia la conversión completa.

A partir del valor de K_{eq} se puede calcular la variación de **energía libre** (algunas veces llamada **energía libre de Gibbs**) que acompaña a la reacción. La energía libre se representa por G y el cambio (Δ) en energía libre asociado con una reacción se representa por ΔG, diferencia entre la energía libre de los productos y la energía libre de los reactivos. ΔG es una medida de la cantidad de energía libre disponible para hacer un trabajo.

$$\Delta G = (\text{energía libre de los productos}) - (\text{energía libre de los reactivos})$$

Si los niveles de energía de los productos son más bajos que los niveles de energía de los reactivos (reacción «en descenso»), la reacción está energéticamente favorecida y esta ecuación da lugar a un valor negativo de ΔG, que corresponde a un descenso en la energía del sistema.

El **cambio de energía libre de Gibbs estándar,** ΔG°, se usa con más frecuencia. El símbolo «°» describe una reacción en la que los reactivos y los productos se encuentran en condiciones estándar (sustancias puras en su estado físico más estable a 25°C y 1 atm de presión). La relación entre ΔG° y K_{eq} viene dada por la expresión:

$$K_{eq} = e^{-\Delta G^\circ/RT}$$

o bien,

$$\Delta G^\circ = -RT(\ln K_{eq}) = -2.303RT(\log_{10} K_{eq})$$

donde:

$R = 1.987 \text{ cal} \times {}^\circ\text{K}^{-1} \times \text{mol}^{-1}$ ($8.314 \text{ J} \times {}^\circ\text{K}^{-1} \times \text{mol}^{-1}$), constante universal de los gases.

T = temperatura absoluta, en °K[2].

e = 2.718, base de los logaritmos neperianos.

El valor de RT a 25°C es aproximadamente 0.592 kcal/mol (2.48 kJ/mol).

La fórmula muestra que una reacción está favorecida ($K_{eq} < 1$) si ΔG° tiene un valor negativo (se libera energía.) Una reacción que tiene un valor positivo de ΔG° (se debe añadir energía) está desfavorecida. Estas predicciones están de acuerdo con la suposición hecha con anterioridad de que las reacciones deberían ir desde estados de energía más alta a estados de energía más baja, con disminución de energía libre.

PROBLEMA RESUELTO 4.1

Calcule el valor de ΔG° para la cloración del metano.

SOLUCIÓN

$$\Delta G^\circ = -2.303RT(\log K_{eq})$$

La K_{eq} para la cloración es 1.1×10^{19}, y $\log K_{eq} = 19.04$.

A 25°C (298 K) el valor de RT es:

$$RT = (1.987 \text{ cal} \times {}^\circ\text{K}^{-1} \times \text{mol}^{-1})(298 \text{ K}) = 592 \text{ cal/mol} = 0.592 \text{ kcal/mol}$$

Sustituyendo, se obtiene:

$$\Delta G^\circ = (-2.303)(0.592 \text{ kcal/mol})(19.04) = -25.9 \text{ kcal/mol } (-108.2 \text{ kJ/mol})$$

Éste es un valor negativo grande para ΔG°, lo que demuestra que esta reacción de cloración está energéticamente favorecida y tiene una gran tendencia a alcanzar una conversión completa.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Una reacción está favorecida si el valor de ΔG es negativo.
Una reacción está desfavorecida si el valor de ΔG es positivo.

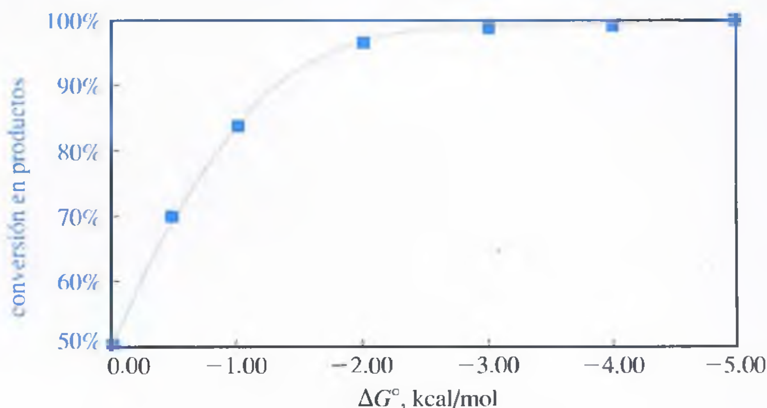
En general, una reacción tiende hacia la conversión completa (>99%) para valores de ΔG inferiores a −3.0 kcal/mol. La Tabla 4.1 muestra qué porcentajes de las sustancias de partida se convierten en productos en el equilibrio, para diferentes valores de ΔG°.

---

[2] Las temperaturas absolutas (en °K) es correcto darlas sin el símbolo de grado, como en la ecuación 25°C = 298 K. No obstante, a veces se incluye el símbolo de grado para distinguir la temperatura absoluta (°K) de las constantes de equilibrio (K), como en 25°C = 298°K.

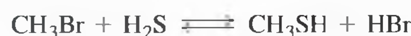
Tabla 4.1 Composición de los productos en función de ΔG° a 25°C

ΔG° kcal/mol	ΔG° kJ/mol	K	Conversión en productos
+1.0	(+4.2)	0.18	15%
+0.5	(+2.1)	0.43	30%
0.0	(0.0)	1.0	50%
−0.5	(−2.1)	2.3	70%
−1.0	(−4.2)	5.4	84%
−2.0	(−8.4)	29	97%
−3.0	(−13)	159	99.40%
−4.0	(−17)	860	99.88%
−5.0	(−21)	4 660	99.98%



PROBLEMA 4.5

Las siguientes reacciones tienen un valor de $\Delta G^\circ = -0.50$ kcal/mol (−2.1 kJ/mol):

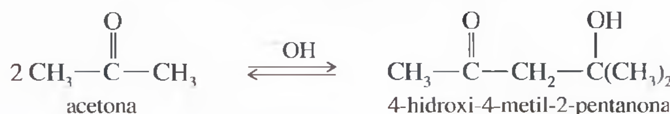


$$CH_3Br + H_2S \rightleftharpoons CH_3SH + HBr$$

(a) Calcule la K_{eq} a temperatura ambiente (25°C) de la reacción anterior tal como está escrita.
(b) Si tanto la concentración inicial de CH_3Br como la de H_2S es 1 M, calcule las concentraciones finales de las cuatro especies en el equilibrio.

PROBLEMA 4.6

A temperatura ambiente (25°C), la reacción de dos moléculas de acetona para formar 4-hidroxi-4-metil-2-pentanona tiene un rendimiento aproximado de un 5%. Determine el valor de ΔG° para esta reacción.



4.5 Entalpía y entropía

Al cambio de energía libre contribuyen dos factores: la variación de **entalpía** y la variación de **entropía** multiplicada por la temperatura.

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$$

ΔG° = (energía libre de los productos) − (energía libre de los reactivos).

ΔH° = (entalpía de los productos) − (entalpía de los reactivos).

ΔS° = (entropía de los productos) − (entropía de los reactivos).

A temperaturas bajas, la variación de entalpía (ΔH°) generalmente es mucho más grande que el término ($-T\Delta S^\circ$), por lo que este término se suele despreciar a la hora de hacer cálculos estimativos.

4.5A Entalpía

La **variación de entalpía** (ΔH°) es el calor de reacción, la cantidad de calor implicada o consumida en el transcurso de una reacción. Generalmente se mide en kilocalorías (o kilojoules) por mol. El cambio de entalpía es una medida de la diferente fuerza relativa del enlace en los productos y reactivos. Las reacciones tienden a favorecer a los productos con menor energía interna (los que tienen los enlaces más fuertes).

Si los enlaces que se forman son más fuertes que los enlaces que se rompen, se desprende calor y la reacción es **exotérmica** (valor negativo de ΔH°). En una reacción exotérmica, la entalpía contribuye de forma favorable a ΔG°, ya que es negativa. Si se forman enlaces más débiles que los que se rompen, la reacción absorbe calor y es **endotérmica** (ΔH° tiene valor positivo). En una reacción endotérmica, la entalpía contribuye desfavorablemente a ΔG°.

El valor de ΔH° para la cloración del metano es aproximadamente -25.0 kcal/mol (-104.5 kJ/mol). Esta reacción es altamente exotérmica, siendo el valor de la entalpía el principal factor determinante de la reacción, desde un punto de vista energético.

4.5B Entropía

La **entropía** es una magnitud que mide el grado de desorden del sistema como consecuencia de los grados de libertad de movimiento de las moléculas. Con frecuencia es considerado como un factor estocástico, o de probabilidad o azar. Las reacciones tienden a favorecer la formación de los productos cuando hay un aumento de entropía del sistema. Observe el signo negativo del término de la entropía en la expresión de la energía libre. Un valor positivo del cambio de entropía (ΔS°) indica que los productos tienen más libertad de movimiento que los reactivos, dando una contribución favorable (negativa) a ΔG°.

En muchos casos, la variación de entalpía (ΔH°) es mucho más grande que la variación de entropía (ΔS°) y el término de la entalpía domina en la ecuación de ΔG°. Por tanto, un valor negativo de ΔS° no necesariamente quiere decir que la reacción tenga un valor desfavorable de ΔG°. La formación de enlaces fuertes (la liberación de entalpía) normalmente es el factor más importante que determina el desarrollo de una reacción.

En la cloración del metano, el valor de ΔS° es $+2.9$ ue (unidades de entropía o cal $\times$ $^\circ K^{-1} \times$ mol^{-1}). El término $-T\Delta S^\circ$ en la energía libre es:

$$-T\Delta S^\circ = -(298^\circ K)(2.9 \text{ cal} \times {}^\circ K^{-1} \times \text{mol}^{-1}) = -860 \text{ cal/mol}$$
$$= -0.86 \text{ kcal/mol } (-3.6 \text{ kJ/mol})$$

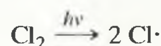
El valor de $\Delta G^\circ = -25.9$ kcal/mol se reparte entre los términos de entalpía y entropía:

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ = -25.0 \text{ kcal/mol} - 0.86 \text{ kcal/mol}$$
$$= -25.9 \text{ kcal/mol } (-108.2 \text{ kJ/mol})$$

El cambio de entalpía es el factor más importante que determina la cloración. Éste es el caso de la mayoría de las reacciones orgánicas: el término entropía a menudo es pequeño en relación con el término entalpía. Cuando se discuten las reacciones químicas que implican la ruptura y la formación de enlaces, a menudo se pueden utilizar los valores de los cambios de entalpía (ΔH°), con la aproximación de que $\Delta G^\circ \cong \Delta H^\circ$. No obstante, se debe ser prudente cuando se utilice esta aproximación, ya que algunas reacciones tienen relativamente pequeños cambios en entalpía y variaciones elevadas de entropía.

PROBLEMA RESUELTO 4.2

Prediga si el valor de ΔS° de la disociación de Cl_2 es positivo (favorable) o negativo (desfavorable). ¿Qué efecto tiene el término entropía en el signo de ΔG° para esta reacción?



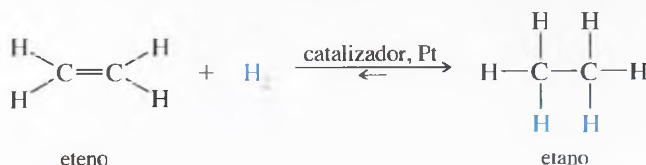
$$Cl_2 \xrightarrow{h\nu} 2\ Cl\cdot$$

SOLUCIÓN

Los átomos de cloro aislados tienen mucha más libertad de movimiento que una molécula de cloro, por lo tanto, la variación de entropía es positiva. No obstante, este valor positivo (favorable) de $T\Delta S^\circ$ es pequeño comparado con el valor positivo (desfavorable), mucho más grande, de ΔH°. La molécula de cloro es mucho más estable que dos átomos de cloro, demostrando que el término positivo de la entalpía predomina.

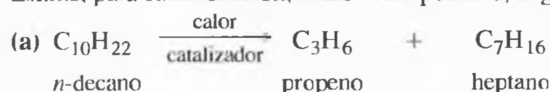
PROBLEMA 4.7

Cuando el eteno se mezcla con hidrógeno en presencia de platino como catalizador, el hidrógeno se adiciona al doble enlace para formar etano. A temperatura ambiente, la reacción alcanza la conversión completa. Prediga el signo de $\Delta H°$ y de $\Delta S°$ para esta reacción. Explique estos signos en términos de enlace y libertad de movimiento.

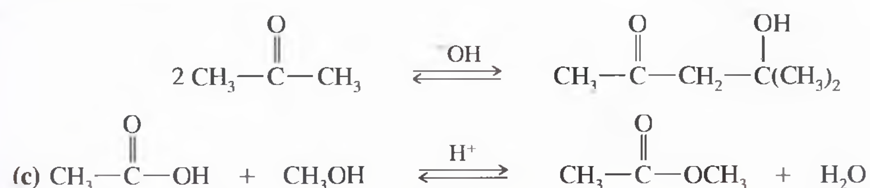


PROBLEMA 4.8

Estime, para cada reacción, si $\Delta S°$ será positivo, negativo o imposible de predecir.



(b) La formación de 4-hidroxi-4-metil-2-pentanona:



SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

En general, las moléculas más pequeñas (o fragmentos, como los radicales) tienen más libertad de movimiento (mayor entropía) que las moléculas más grandes.

4.6 Energías de disociación de enlace

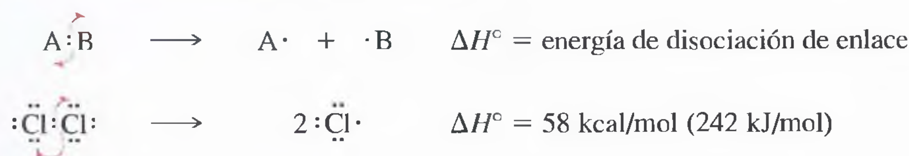
Se pueden poner cantidades conocidas de metano y de cloro en un calorímetro, y utilizar un alambre incandescente para iniciar la reacción. El aumento de temperatura que se produce en el calorímetro permite calcular el valor preciso del calor de reacción, $\Delta H°$. Esta medida indica que por cada mol de metano que se transforma en clorometano se desprenden (reacción exotérmica) 25 kcal (105 kJ) en forma de calor. Como $\Delta H°$ para esta reacción es negativa, el calor de reacción será:

$$\Delta H° = -25 \text{ kcal/mol (105 kJ/mol)}$$

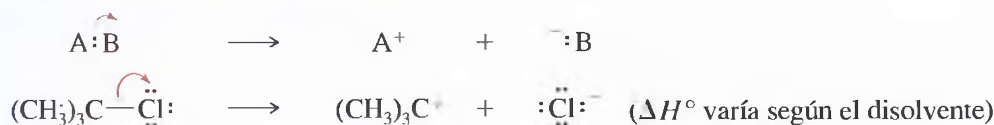
En muchos casos, se quiere predecir si una determinada reacción será endotérmica o exotérmica, sin medir su calor de reacción. Se puede calcular un calor de reacción aproximado sumando y restando las energías implicadas en la ruptura y formación de enlaces. Para hacer estos cálculos, se necesitan saber las energías de disociación de los enlaces afectados.

La **energía de disociación de enlace (EDE)** es la cantidad de energía que se necesita para romper **homolíticamente** un enlace determinado, esto es, de forma que cada átomo enlazado retenga uno de los dos electrones del enlace. Por el contrario, cuando un enlace se rompe **heterolíticamente**, uno de los átomos retiene los dos electrones.

Ruptura homolítica (se forman radicales libres)



Ruptura heterolítica (se forman iones)



La **ruptura homolítica (ruptura radicalaria)** forma radicales libres, mientras que la **ruptura heterolítica (ruptura iónica)** forma iones. Las entalpías para la ruptura heterolítica (iónica) dependen fuertemente de la habilidad del disolvente para solvatar los iones que se forman. La ruptura homolítica se utiliza para definir las energías de disociación de enlace ya que los valores no varían al utilizar disolventes diferentes o al no utilizarse. Observe que se utiliza una flecha curvada para mostrar el movimiento del par de electrones en una ruptura iónica y semi-flechas curvadas para mostrar la separación de electrones individuales en una ruptura homolítica.

Cuando se forman enlaces se libera energía y se consume cuando se rompen. No obstante, las energías de disociación de enlaces siempre son positivas (endotérmicas). La variación de entalpía total de una reacción es la suma de las energías de disociación de los enlaces que se rompen menos la suma de las energías de disociación de los enlaces que se forman.

$$\Delta H^\circ = \Sigma(\text{EDE de los enlaces rotos}) - \Sigma(\text{EDE de los enlaces formados})$$

Después de estudiar muchas reacciones diferentes, los químicos han desarrollado tablas de energías de disociación de enlaces. La Tabla 4.2 recoge las energías de disociación de enlaces para la homolisis de enlaces en varias moléculas.

Tabla 4.2 Energías de disociación de enlace para la ruptura homolítica A:B ⟶ A· + ·B

Enlace	Energía de disociación de enlace kcal/mol	kJ/mol
Enlaces H—X y X—X		
H—H	104	435
D—D	106	444
F—F	38	159
Cl—Cl	58	242
Br—Br	46	192
I—I	36	151
H—F	136	569
H—Cl	103	431
H—Br	88	368
H—I	71	297
HO—H	119	498
HO—OH	51	213
Enlaces a grupos metilo		
CH_3—H	104	435
CH_3—F	109	456
CH_3—Cl	84	351
CH_3—Br	70	293
CH_3—I	56	234
CH_3—OH	91	381
Enlaces a carbonos primarios		
CH_3CH_2—H	98	410
CH_3CH_2—F	107	448
CH_3CH_2—Cl	81	339
CH_3CH_2—Br	68	285
CH_3CH_2—I	53	222
CH_3CH_2—OH	91	381
$CH_3CH_2CH_2$—H	98	410
$CH_3CH_2CH_2$—F	107	448
$CH_3CH_2CH_2$—Cl	81	339
$CH_3CH_2CH_2$—Br	68	285
$CH_3CH_2CH_2$—I	53	222
$CH_3CH_2CH_2$—OH	91	381
Enlaces a carbonos secundarios		
$(CH_3)_2CH$—H	95	397
$(CH_3)_2CH$—F	106	444
$(CH_3)_2CH$—Cl	80	335
$(CH_3)_2CH$—Br	68	285
$(CH_3)_2CH$—I	53	222
$(CH_3)_2CH$—OH	91	381
Enlaces a carbonos terciarios		
$(CH_3)_3C$—H	91	381
$(CH_3)_3C$—F	106	444
$(CH_3)_3C$—Cl	79	331
$(CH_3)_3C$—Br	65	272
$(CH_3)_3C$—I	50	209
$(CH_3)_3C$—OH	91	381
Otros enlaces C—H		
$PhCH_2$—H (bencílico)	85	356
CH_2=$CHCH_2$—H (alílico)	87	364
CH_2=CH—H (vinilo)	108	452
Ph—H (aromático)	110	460
Enlaces C—C		
CH_3—CH_3	88	368
CH_3CH_2—CH_3	85	356
CH_3CH_2—CH_2CH_3	82	343
$(CH_3)_2CH$—CH_3	84	351
$(CH_3)_3C$—CH_3	81	339

4.7 Variación de entalpía en la reacción de cloración

Se pueden utilizar valores de la Tabla 4.2 para predecir el calor de reacción para la cloración del metano. Esta reacción implica la ruptura (valores positivos) de un enlace CH_3—H y un enlace Cl—Cl, y la formación (valores negativos) de un enlace CH_3—Cl y un enlace H—Cl.

Reacción global



Enlaces rotos	*$\Delta H°$ (por mol)*	*Enlaces formados*	*$\Delta H°$ (por mol)*
Cl—Cl	+58 kcal (242 kJ)	H—Cl	−103 kcal (431 kJ)
CH_3—H	+104 kcal (435 kJ)	CH_3—Cl	−84 kcal (351 kJ)
total	+162 kcal (677 kJ)	total	−187 kcal (782 kJ)

$$\Delta H° = +162 \text{ kcal} + (-187) \text{ kcal} = -25 \text{ kcal/mol } (-105 \text{ kJ/mol})$$

Las energías de disociación de enlace también proporcionan el calor de reacción para cada paso individual:

Primera etapa de propagación



Ruptura de un enlace CH_3—H	+104 kcal/mol (+435 kJ/mol)
Formación de un enlace H—Cl	−103 kcal/mol (−431 kJ/mol)
Total (de la etapa)	+1 kcal/mol (+4 kJ/mol)

Segunda etapa de propagación



Ruptura de un enlace Cl—Cl	+58 kcal/mol (+243 kJ/mol)
Formación de un enlace CH_3—Cl	−84 kcal/mol (−352 kJ/mol)
Total (de la etapa)	−26 kcal/mol (−109 kJ/mol)

$$\text{Total global} = +1 \text{ kcal/mol} + (-26 \text{ kcal/mol}) = -25 \text{ kcal/mol } (-105 \text{ kJ/mol})$$

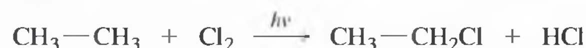
La suma de los valores de $\Delta H°$ para los pasos de propagación individual da el cambio de la entalpía total de la reacción. El paso de iniciación $Cl_2 \rightarrow 2$ Cl· no está incluido en el cálculo del cambio de entalpía total, ya que no está implicado en la formación de todas y cada una de las moléculas del producto formado. Esto es así porque la primera división de una molécula de cloro es la que inicia la reacción en cadena, la que genera cientos o miles de moléculas de clorometano.

SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

Las energías de disociación de enlace son las que se necesitan para romper enlaces, para lo que es necesario aportar energía. Cuando se calculan valores de $\Delta H°$, se utilizan valores positivos de EDE para los enlaces que se rompen y valores negativos para los enlaces que se forman.

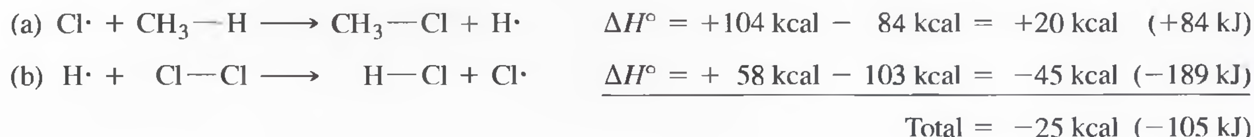
PROBLEMA 4.9

(a) Proponga un mecanismo para la cloración radicalaria del etano:



(b) Calcule $\Delta H°$ para cada caso en esta reacción.
(c) Calcule el valor total de $\Delta H°$ de esta reacción.

Mecanismo alternativo El mecanismo utilizado no es el único que se puede proponer para explicar la reacción del metano con el cloro. Se sabe que el paso de iniciación debe ser la división de una molécula de Cl_2, pero hay otros pasos de propagación que dan lugar a los mismos productos:



$$\text{(a)}\ \text{Cl}\cdot + \text{CH}_3\text{—H} \longrightarrow \text{CH}_3\text{—Cl} + \text{H}\cdot \qquad \Delta H^\circ = +104\ \text{kcal} - 84\ \text{kcal} = +20\ \text{kcal}\ (+84\ \text{kJ})$$

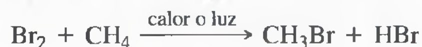
$$\text{(b)}\ \text{H}\cdot + \text{Cl—Cl} \longrightarrow \text{H—Cl} + \text{Cl}\cdot \qquad \Delta H^\circ = +58\ \text{kcal} - 103\ \text{kcal} = -45\ \text{kcal}\ (-189\ \text{kJ})$$

$$\text{Total} = -25\ \text{kcal}\ (-105\ \text{kJ})$$

Este mecanismo alternativo parece posible, pero el paso (a) es endotérmico en 20 kcal/mol (84 kJ/mol). El mecanismo anterior tiene una energía alternativa más baja. Cuando un átomo de cloro choca con una molécula de metano, no reaccionará para obtener cloruro de metilo y un átomo de hidrógeno ($\Delta H^\circ = +20$ kcal $= +84$ kJ); reaccionará para obtener HCl y un radical metilo ($\Delta H^\circ = +1$ kcal $= 4$ kJ), que es el primer paso de propagación del mecanismo correcto.

PROBLEMA 4.10

(a) Utilizando las energías de disociación de enlace de la Tabla 4.2 (p. 134), calcule el calor de reacción para cada uno de los pasos de la brotación radicalaria del metano.



$$Br_2 + CH_4 \xrightarrow{\text{calor o luz}} CH_3Br + HBr$$

(b) Calcule el calor de reacción total.

4.8 Cinética y ecuación de velocidad

La **cinética** es el estudio de las velocidades de reacción. La rapidez con la que transcurre una reacción es tan importante como la posición de su equilibrio. El hecho de que el factor termodinámico favorezca una reacción (valor negativo de ΔG°) no necesariamente quiere decir que la reacción se produzca. Por ejemplo, una mezcla de gasolina y oxígeno no reacciona sin una chispa o un catalizador; de la misma forma, una mezcla de metano y cloro no reacciona si se mantiene frío y en la oscuridad.

La **velocidad de una reacción** es la rapidez con la que aparecen los productos y desaparecen los reactivos. La velocidad se puede determinar midiendo el aumento de las concentraciones de los productos con el tiempo, o bien, la disminución de las concentraciones de los reactivos con el tiempo.

Las velocidades de reacción dependen de las concentraciones de los reactivos. Cuanto mayores sean las concentraciones, con más frecuencia chocarán las moléculas de los reactivos y mayor será la probabilidad de que se produzca la reacción. Una **ecuación de velocidad** (algunas veces llamada **ley de velocidad**) es la relación entre las concentraciones de los reactivos y la velocidad de reacción observada. Cada reacción tiene su propia ecuación de velocidad, ***determinada experimentalmente*** modificando las concentraciones de los reactivos y midiendo el cambio en la velocidad. Por ejemplo, considérese la reacción general:

$$A + B \longrightarrow C + D$$

La velocidad de reacción generalmente es proporcional a las concentraciones de los reactivos ([A] y [B]) elevadas a los coeficientes a y b. Se utilizará una expresión de velocidad general para representar esta relación como:



$$\text{velocidad} = k_r[A]^a[B]^b$$

donde k_r es la **constante de velocidad**. Los valores de los exponentes (a y b) deben ser determinados experimentalmente. *No se puede* adivinar o calcular la ecuación de velocidad a partir de la estequiometría de la reacción. La ecuación de velocidad depende del mecanismo de la reacción y de la velocidad de los pasos individuales en el mecanismo.

En la ecuación de velocidad general, el exponente a se conoce como **orden** de la reacción con respecto al reactivo A, y b es el orden de la reacción con respecto a B. La suma de los exponentes ($a + b$) se conoce como **orden total** de la reacción.

La siguiente reacción tiene una ecuación de velocidad sencilla:

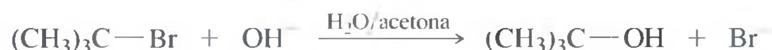

$$CH_3—Br + OH^- \xrightarrow{H_2O/\text{acetona}} CH_3—OH + Br^-$$

Experimentalmente se comprueba que cuando se duplica la concentración de bromuro de metilo, $[CH_3Br]$, se duplica la velocidad de reacción. Cuando se duplica la concentración de ión hidróxido, $[OH^-]$, también se duplica la velocidad, por lo tanto, la velocidad es proporcional tanto a la concentración de CH_3Br como a la de OH^-, por lo que la velocidad de reacción tiene la siguiente expresión:

$$\text{velocidad} = k_r[CH_3Br][OH^-]$$

Esta ecuación de velocidad es de *primer orden* respecto a cada uno de los dos reactivos, ya que los exponentes de las dos concentraciones son iguales a uno. La ecuación de velocidad *total* es de *segundo orden*, ya que la suma de los exponentes de las concentraciones en la ecuación de velocidad es dos. esto es, (primer orden) + (primer orden) = segundo orden total.

Las reacciones del mismo tipo no necesariamente tienen la misma forma de ecuación de velocidad. Por ejemplo. la siguiente reacción. similar a la anterior. tiene un orden cinético diferente:


$$(CH_3)_3C—Br + OH^- \xrightarrow{H_2O/\text{acetona}} (CH_3)_3C—OH + Br^-$$

Al duplicar la concentración de bromuro de *terc*-butilo ($[(CH_3)_3C\text{-}Br]$), la velocidad se duplica, pero el hecho de que se duplique la concentración de ión hidróxido ($[OH^-]$) no afecta a esta reacción. La ecuación de velocidad es:

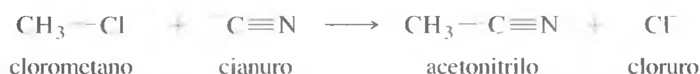
$$\text{velocidad} = k_r[(CH_3)_3C—Br]$$

Esta reacción es de primer orden respecto al *terc*-butilo y de orden cero respecto al ión hidróxido (proporcional a la $[OH^-]$ elevado a cero). Globalmente, la reacción es de primer orden.

El hecho más importante que se ha de recordar es que *la ecuación de velocidad debe ser determinada experimentalmente*. No se puede predecir la ecuación de velocidad a partir de la estequiometría de la reacción. La ecuación de velocidad se ha de determinar experimentalmente y, posteriormente, se ha de utilizar esta información para proponer mecanismos coherentes con los resultados experimentales.

PROBLEMA RESUELTO 4.3

El clorometano reacciona con cianuro de sodio diluido ($Na^+ \ ^-C{\equiv}N$) de acuerdo con la ecuación siguiente:


$$CH_3—Cl + {}^-C{\equiv}N \longrightarrow CH_3—C{\equiv}N + Cl^-$$

Cuando la concentración de clorometano se duplica, se observa que la velocidad se duplica. Cuando la concentración de ión cianuro se triplica, se observa que la velocidad se triplica.

(a) ¿Cuál es el orden cinético con respecto al clorometano?
(b) ¿Cuál es el orden cinético con respecto al ión cianuro?
(c) ¿Cuál es el orden cinético total?
(d) Escriba la ecuación de velocidad para esta ecuación.

SOLUCIÓN

(a) Cuando la $[CH_3Cl]$ se duplica, la velocidad se duplica, lo que equivale a dos elevado a uno. La reacción es de primer orden con respecto al clorometano.
(b) Cuando la $[CN^-]$ se triplica, la velocidad de reacción se triplica, lo que equivale a tres elevado a uno. La reacción es de primer orden respecto al ión cianuro.
(c) Primer orden más primer orden hace que sea una cinética total de segundo orden.
(d) Velocidad = $k_r[CH_3Cl][CN^-]$.

PROBLEMA 4.11

La reacción del cloruro de *terc*-butilo con metanol se basa en la ecuación de velocidad siguiente:

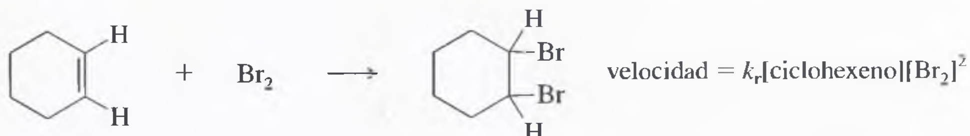


$$\text{velocidad} = k_r[(CH_3)_3C—Cl]$$

(a) ¿Cuál es el orden cinético con respecto al cloruro de *terc*-butilo?
(b) ¿Cuál es el orden cinético con respecto al metanol?
(c) ¿Cuál es el orden cinético total?

PROBLEMA 4.12

Bajo ciertas condiciones, la bromación del ciclohexeno sigue una ley de velocidad interesante:

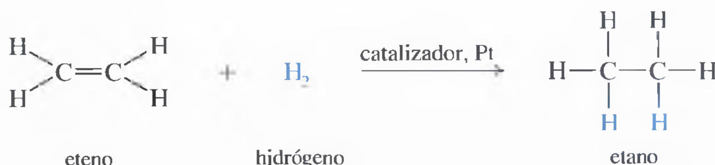


$$\text{velocidad} = k_r[\text{ciclohexeno}][Br_2]^2$$

(a) ¿Cuál es el orden cinético con respecto al ciclohexeno?
(b) ¿Cuál es el orden cinético con respecto al bromo?
(c) ¿Cuál es el orden cinético total?

PROBLEMA 4.13

Cuando se añade una pequeña cantidad de platino a una mezcla de eteno e hidrógeno, se produce la siguiente reacción:



Si se duplica la concentración de hidrógeno no se produce ningún efecto en la velocidad de reacción. Si se duplica la concentración de eteno tampoco se modifica la velocidad de reacción.

(a) ¿Cuál es el orden cinético de esta reacción con respecto al eteno?, ¿y al hidrógeno? ¿Cuál es el orden total?
(b) Escriba la inusual ecuación de velocidad para la reacción anterior.
(c) Explique el porqué de esta extraña ecuación de velocidad y sugiera qué factores podrían acelerar la reacción.

4.9 Energía de activación e influencia de la temperatura en la velocidad de reacción

Cada reacción tiene su propia constante de velocidad característica, k_r. Su valor depende de las condiciones de la reacción, especialmente de la temperatura. Esta dependencia de la temperatura se expresa por la ecuación de Arrhenius:

$$k_r = Ae^{-E_a/RT}$$

donde:
- A = constante («factor de frecuencia»)
- E_a = energía de activación
- R = constante universal de los gases, 1.987 cal × °K^{-1} × mol^{-1}
- T = temperatura absoluta (°K)

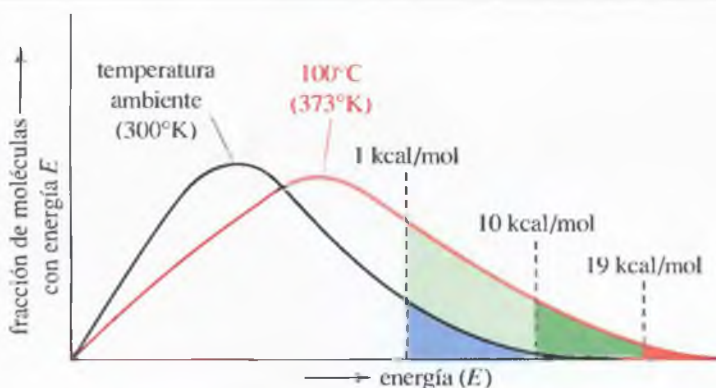


Figura 4.2 La gráfica muestra cómo el número de moléculas que tienen una determinada energía de activación disminuye a medida que la energía de activación aumenta. A temperatura más alta (curva roja), la proporción de moléculas con la energía suficiente para producir colisiones eficaces es más alta.

La **energía de activación, E_a**, es la energía cinética mínima que deben tener las moléculas para vencer las repulsiones entre sus nubes de electrones cuando colisionan. El término exponencial $e^{-E_a/RT}$ corresponde a la fracción de colisiones en que las partículas tienen el mínimo de energía E_a que necesitan para reaccionar. Para una reacción, E_a se puede calcular midiendo cómo varía k_r con la temperatura y sustituyendo en la ecuación de Arrhenius.

El *factor de frecuencia A* depende de la frecuencia de las colisiones y de la fracción de colisiones eficaces con la orientación adecuada para que la reacción tenga lugar. En la mayoría de los casos, sólo una pequeña fracción de las colisiones que se producen entre las moléculas tiene la suficiente velocidad y la orientación correcta para que se produzca la reacción. Se producen muchas más colisiones que no tienen suficiente energía cinética o la orientación correcta y, en estos casos, las moléculas sencillamente rebotan sin desencadenar ninguna transformación química.

La ecuación de Arrhenius implica que la velocidad de una reacción depende de la fracción de moléculas que tienen una energía mínima E_a. La Figura 4.2 muestra cómo la distribución de energías cinéticas en una muestra de un gas depende de la temperatura. La línea curvada negra muestra la distribución de energía molecular a temperatura ambiente y las líneas de puntos muestran la energía que se necesita para vencer barreras de 1 kcal (4 kJ), 10 kcal (42 kJ) y 19 kcal (79 kJ). El área bajo la curva a la derecha de cada barrera corresponde al número de moléculas con suficiente energía para vencer esa barrera. La curva roja muestra cómo la distribución de energía se desvía a 100°C. A 100°C, muchas más moléculas tienen la energía que se necesita para vencer las barreras de energía, especialmente la barrera de 19 kcal/mol.

Cuando la temperatura aumenta, hay una fracción mayor de colisiones moleculares eficaces que tienen suficiente energía cinética para que se produzca la reacción, y la velocidad de reacción aumenta. La Tabla 4.3 muestra la dependencia de las velocidades de reacción con la temperatura, en forma de valores de constante de velocidad relativa k_{rel}, es decir, $e^{-E_a/RT}$, para algunos valores de E_a y ciertas temperaturas. Para una energía de activación de 10 a 15 kcal/mol (40 a 60 kJ/mol), la velocidad de reacción aproximadamente se duplica cuando la temperatura se eleva 10°C, desde 27°C (próxima a la temperatura ambiente) a 37°C.

Como la constante de velocidad relativa k_{rel} aumenta rápidamente cuando se eleva la temperatura, podría parecer que una forma de ahorrar tiempo, haciendo que las reacciones fueran más rápidas, sería elevar la temperatura. El problema que esto comportaría sería que *todas* las reacciones se acelerarían, incluyendo las reacciones colaterales no deseadas.

Tabla 4.3 Variación de la velocidad con la temperatura

	Valores de $k_{rel} = e^{-E_a/RT}$ (unidades de 10^{-9})		
E_a (por mol)	27°C (300°K)	37°C (310°K)	100°C (373°K)
5 kcal (21 kJ)	240 000	320 000	1 200 000
10 kcal (42 kJ)	58	99	1 500
15 kcal (63 kJ)	0.014	0.031	1.9
20 kcal (84 kJ)	0.0000033	0.0000098	0.0023

Se ha de intentar encontrar una temperatura que permita que las reacciones deseadas vayan a una velocidad razonable sin que se produzcan velocidades elevadas de reacciones colaterales no deseadas.

4.10 Estados de transición

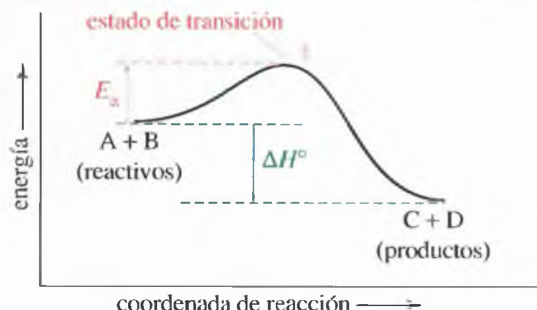
La energía de activación E_a representa la diferencia de energía entre los reactivos y el **estado de transición**, el estado de energía más alta en una colisión molecular que produce la reacción. En efecto, la energía de activación es la barrera que debe ser vencida para que la reacción se produzca. El valor de E_a siempre es positivo y su magnitud depende de la energía relativa del estado de transición. El término *estado de transición* significa que las moléculas de reactivos pasan por un estado en el que se produce una transición de los reactivos a los productos. En este estado las moléculas pueden convertirse en productos o permanecer como reactivos.

A diferencia de los reactivos o de los productos, el estado de transición es inestable y no puede aislarse; no es un intermedio, ya que un **intermedio** es una especie que existe durante un tiempo, aunque el tiempo de vida sea muy pequeño. Un intermedio al menos tiene algo de estabilidad, pero el estado de transición es un estado pasajero en el camino de evolución de un intermedio a otro. El estado de transición a menudo se simboliza por un superíndice con doble daga (‡) y los cambios en las variables como la energía libre, la entalpía y la entropía, en los estados de transición, se simbolizan por $\Delta G^{\ddagger}$, $\Delta H^{\ddagger}$ y $\Delta S^{\ddagger}$. $\Delta G^{\ddagger}$ es similar a E_a y el símbolo $\Delta G^{\ddagger}$ a menudo se utiliza cuando se habla de energía de activación.

Los estados de transición tienen energías altas ya que los enlaces de las moléculas de los reactivos han de comenzar a romperse antes de que los enlaces de las moléculas de los productos puedan formarse. La ecuación siguiente muestra la reacción de un radical cloro con metano. El estado de transición muestra el enlace C—H parcialmente roto y el enlace H—Cl parcialmente formado. Los estados de transición a menudo se representan entre corchetes para resaltar su naturaleza transitoria.



Diagramas de energía de reacción Los conceptos de estado de transición y energía de activación son más fáciles de entender gráficamente. La Figura 4.3 muestra un **diagrama de energía de reacción** para una reacción exotérmica de un paso. El eje vertical del diagrama de energía representa la energía potencial total de todas las especies incluidas en la reacción. El eje horizontal se conoce como **coordenada de la reacción**, que simboliza el progreso de la reacción, yendo desde los reactivos, en la izquierda, hacia los productos, en la derecha. El estado de transición es el punto más alto de la gráfica y la energía de activación es la diferencia de energía entre los reactivos y el estado de transición. El calor de reacción ($\Delta H°$) es la diferencia de energía entre los reactivos y los productos.



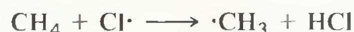
▶ **Figura 4.3**
Diagrama de energía de reacción para una reacción exotérmica de un paso. Los reactivos se sitúan hacia la izquierda y los productos hacia la derecha. El eje vertical representa la energía potencial. El estado de transición es el punto más alto de la gráfica y la energía de activación es la diferencia de energía entre los reactivos y el estado de transición.

Si se añadiera **un catalizador** a la reacción de la Figura 4.3, se crearía un estado de transición de energía más baja, por tanto, bajaría la energía de activación. No obstante, la adición de un catalizador no cambiaría las energías de los reactivos y productos, por lo que el calor de reacción quedaría inalterado.

Los enzimas son catalizadores biologicos, aceleran las reacciones, disminuyendo la energía de activación, sin cambiar las energías internas de los reactivos (llamados sustratos) y de los productos. Sin enzimas, la mayoría de las reacciones en nuestras células no serian lo suficientemente rápidas para mantenernos vivos.

PROBLEMA RESUELTO 4.4

Considere la siguiente reacción:

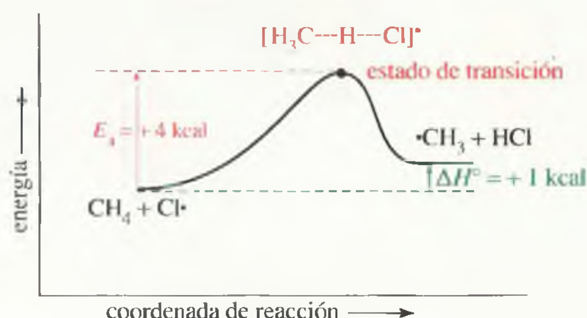


$$CH_4 + Cl\cdot \longrightarrow \cdot CH_3 + HCl$$

Esta reacción tiene una energía de activación (E_a) de +4 kcal/mol (+17 kJ/mol) y un $\Delta H°$ de +1 kcal/mol (+4 kJ/mol). Represente un diagrama de energía de reacción para esta reacción.

SOLUCIÓN

Se dibuja un diagrama que muestre que los productos tienen una energía de 1 kcal *más alta* que los reactivos. La barrera tiene una energía de 4 kcal más que los reactivos.



PROBLEMA 4.14

(a) Representе el diagrama de energía de reacción de la reacción inversa:

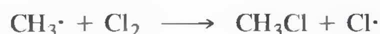


$$CH_3\cdot + HCl \longrightarrow CH_4 + Cl\cdot$$

(b) ¿Cuál es la energía de activación para esta reacción inversa?
(c) ¿Cuál es el calor de reacción ($\Delta H°$) para esta reacción inversa?

PROBLEMA 4.15

(a) Represente el diagrama de energía de reacción de la siguiente reacción:

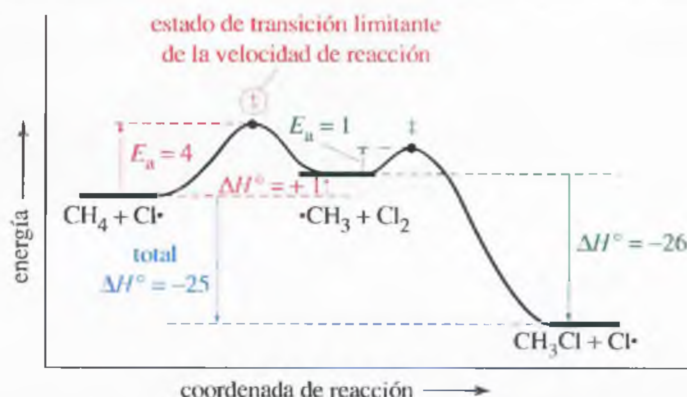


$$CH_3\cdot + Cl_2 \longrightarrow CH_3Cl + Cl\cdot$$

La energía de activación es 1 kcal/mol (4 kJ/mol) y el $\Delta H°$ total para la reacción es −26 kcal/mol (−109 kJ/mol).
(b) Escriba la ecuación de la reacción inversa.
(c) ¿Cuál es la energía de activación de la reacción inversa?

4.11 Velocidades en reacciones de varias etapas

Muchas reacciones transcurren a través de mecanismos que requieren varios pasos y varios intermedios; por ejemplo, la reacción del metano con el cloro conlleva dos pasos en la etapa de propagación. Los pasos de propagación se muestran a continuación, junto con sus calores de reacción y sus energías de activación. Se muestran los pasos de propagación porque la velocidad de la etapa de iniciación está controlada por la cantidad de luz o calor disponible para escindir las moléculas de cloro.



▶ **Figura 4.4**
Diagrama combinado de energía de reacción para la cloración del metano. Los máximos de energía son estados de transición y los mínimos de energía representan intermedios.

Paso	$\Delta H°$ (por mol)	E_a (por mol)
$CH_4 + Cl\cdot \longrightarrow CH_3\cdot + HCl$	+1 kcal (+4 kJ)	4 kcal (17 kJ)
$CH_3\cdot + Cl_2 \longrightarrow CH_3Cl + Cl\cdot$	−26 kcal (−109 kJ)	1 kcal (4 kJ)

En esta reacción, el $Cl\cdot$ y el $CH_3\cdot$ son *reactivos intermedios*. A diferencia de los estados de transición, estos intermedios son estables mientras no colisionen con otros átomos o moléculas. La Figura 4.4 muestra el perfil de energía de una reacción sencilla que incluye los dos pasos de propagación de la cloración. Los máximos de energía (puntos altos) son los estados de transición inestables y los mínimos de energía (puntos bajos) son los intermedios. Este perfil de energía completo proporciona la mayor parte de la información importante sobre el estudio energético de la reacción.

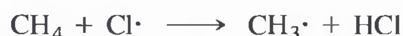
La etapa limitante de la velocidad de reacción En una reacción con varios pasos, cada paso tiene su velocidad característica; sin embargo, sólo hay una velocidad de reacción global que es controlada por la etapa limitante de la velocidad de reacción (también llamada **etapa determinante de la velocidad**). En general, la etapa de *energía más alta* de una reacción de múltiples pasos es el «cuello de la botella» y determina la velocidad global de la reacción. ¿Cómo se puede saber cuál es el paso determinante de la velocidad? Si se dispone del diagrama de energía de la reacción es fácil: el punto más alto del diagrama de energía es el estado de transición con la energía más alta (el estado de transición de la etapa que limita la velocidad de reacción).

El punto más alto en el diagrama de energía de la cloración del metano (Figura 4.4) es el estado de transición para la reacción del metano con un radical cloro. Este paso será el que limite la velocidad. Si se calcula la velocidad de este paso más lento, ésta será la velocidad global de la reacción. El segundo paso, más rápido, consumirá los productos de la etapa lenta tan pronto como se forman.

4.12 Influencia de la temperatura en la reacción de halogenación

Ahora se aplicará lo que se sabe de las velocidades de reacción a la reacción del metano con los halógenos. El paso limitante de velocidad para la cloración es la reacción endotérmica del átomo de cloro con el metano para formar un radical metilo y una molécula de HCl.

Paso limitante de velocidad



$$CH_4 + Cl\cdot \longrightarrow CH_3\cdot + HCl$$

La energía de activación para este paso es 4 kcal/mol (17 kJ/mol). A temperatura ambiente, el valor de $e^{-E_a/RT}$ es 1300×10^{-6}. Este valor representa una velocidad rápida pero controlable.

En una reacción en cadena radicalaria, cada paso de propagación debe ser rápido, o los radicales libres darán lugar a colisiones improductivas y se erán involucrad s en

reacciones de terminación. Se puede predecir la rapidez con la que varios átomos de halógenos reaccionan con el metano utilizando las energías de activación calculadas para los pasos más lentos.

Reacción	E_a (por mol)	Velocidad relativa ($e^{-E_a/RT} \times 10^6$) 27°C (300°K)	227°C (500°K)
$F\cdot + CH_4 \longrightarrow HF + CH_3\cdot$	1.2 kcal (5 kJ)	140 000	300 000
$Cl\cdot + CH_4 \longrightarrow HCl + CH_3\cdot$	4 kcal (17 kJ)	1 300	18 000
$Br\cdot + CH_4 \longrightarrow HBr + CH_3\cdot$	18 kcal (75 kJ)	9×10^{-8}	0.015
$I\cdot + CH_4 \longrightarrow HI + CH_3\cdot$	34 kcal (140 kJ)	2×10^{-19}	2×10^{-9}

Utilizando estas velocidades relativas se pueden hacer predicciones sobre la reactividad del metano con los radicales halógeno. La reacción con fluor sería difícil de controlar porque su velocidad es muy alta. El cloro reaccionaría moderadamente a temperatura ambiente, pero podría ser difícil de controlar si la temperatura sube mucho (la velocidad a 500°K es bastante alta). La reacción con bromo es muy lenta, pero calentando se podría alcanzar una velocidad observable. La yodación probablemente no haya que planteársela, ya que su velocidad es excesivamente lenta, incluso a 500°K.

En el laboratorio, las halogenaciones muestran que nuestras predicciones son ciertas. De hecho, el fluor reacciona de forma explosiva con el metano y el cloro reacciona a velocidad moderada. Una mezcla de bromo y metano se ha de calentar para que reaccione, y el yodo no reacciona.

PROBLEMA 4.16

La bromación del metano transcurre a través de los siguientes pasos:

	$\Delta H°$ (por mol)	E_a (por mol)
$Br_2 \xrightarrow{h\nu} 2\ Br\cdot$	+46 kcal (192 kJ)	46 kcal (192 kJ)
$CH_4 + Br\cdot \rightarrow CH_3\cdot + HBr$	16 kcal (67 kJ)	18 kcal (75 kJ)
$CH_3\cdot + Br_2 \rightarrow CH_3Br + Br\cdot$	−24 kcal (−101 kJ)	1 kcal (4 kJ)

(a) Represente un diagrama de energía de reacción completo para esta reacción.
(b) Nombre el paso limitante de velocidad.
(c) Represente la estructura de cada estado de transición.
(d) Calcule el valor total de $\Delta H°$ para la bromación.

PROBLEMA 4.17

(a) Usando las EDE de la Tabla 4.2 (p. 134), calcule el valor de $\Delta H°$ de cada paso de la yodación del metano.
(b) Calcule el valor total de $\Delta H°$ para la yodación.
(c) Sugiera *dos* motivos por los que el yodo no reacciona bien con el metano.

4.13 Halogenación de alcanos superiores

Hasta ahora, en las explicaciones sobre la halogenación, se ha utilizado metano como sustancia de partida. Utilizando metano, se ha explicado la termodinámica y la cinética de las reacciones. A partir de ahora se considerará la halogenación de los alcanos superiores, de cadena larga, es decir, aquellos con mayor masa molecular.

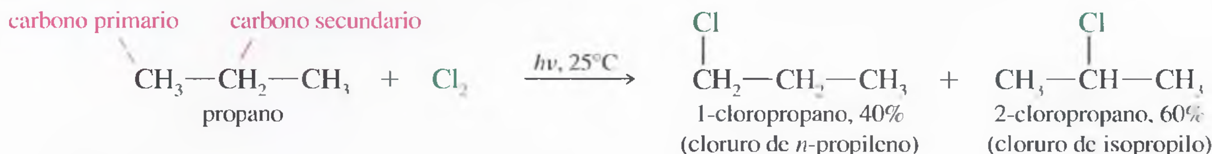
4.13A Cloración del propano: proporción entre los productos

La halogenación es una sustitución, donde un átomo de halógeno reemplaza a un hidrógeno.



$$R{-}H + X_2 \longrightarrow R{-}X + H{-}X$$

En el metano, los cuatro átomos de hidrógeno son idénticos y no importa qué hidrógeno se sustituya. En los alcanos de mayor número de carbonos, la sustitución de átomos de hidrógeno diferentes da lugar a productos diferentes. En la cloración del propano, por ejemplo, son posibles dos productos monoclorados (con sólo un átomo de cloro). Uno tiene el átomo de cloro en un átomo de carbono primario y el otro tiene el átomo de cloro en un átomo de carbono secundario.



La proporción de los productos indica que la sustitución de los átomos de hidrógeno por cloro no tiene lugar al azar. El propano tiene seis hidrógenos primarios (hidrógenos unidos a carbonos primarios) y sólo dos hidrógenos secundarios (unidos al carbono secundario), sin embargo, la mayor cantidad de producto se forma a partir de la sustitución de un hidrógeno secundario. Se puede calcular cómo son de reactivos cada uno de los hidrógenos dividiendo la cantidad de producto observado por el número de hidrógenos que pueden ser reemplazados para dar lugar a ese producto.

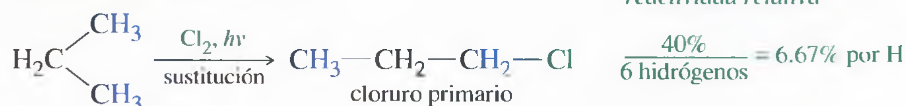
La Figura 4.5 muestra la definición de hidrógeno primario, secundario y terciario, y el cálculo de su reactividad relativa. Sustituyendo cada uno de los dos hidrógenos se obtiene un 60% de producto y sustituyendo cada uno de los seis hidrógenos primarios se obtiene el 40% del producto. Al hacer el cálculo se deduce que cada hidrógeno secundario es 4.5 veces más reactivo que cada hidrógeno primario. Para explicar esta preferencia para reaccionar en la posición secundaria se debe mirar cuidadosamente el mecanismo de la reacción (Figura 4.6).

Cuando un átomo de cloro reacciona con propano, la abstracción de un átomo de hidrógeno puede dar lugar a un radical primario o secundario. La estructura del radical formado en este paso determina la estructura del producto observado, bien el 1-cloropropano o el 2-cloropropano. La proporción entre los productos muestra que preferentemente se forma el radical secundario. Esta preferencia de la reacción en la posición secundaria se debe a la gran estabilidad del radical libre secundario y al estado de transición que conduce hacia él.

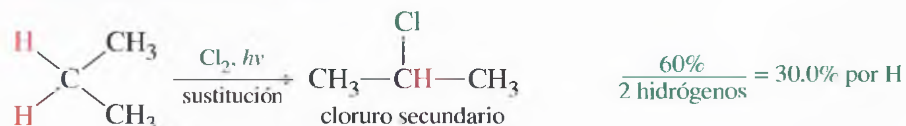


Seis hidrógenos primarios (1°)

reactividad relativa



Dos hidrógenos secundarios (2°)



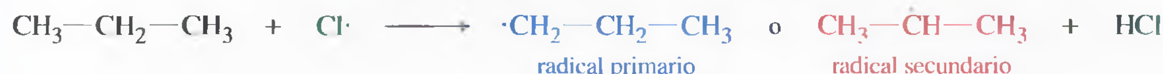
(Los hidrógenos secundarios son $\frac{30.0}{6.67} = 4.5$ veces más reactivos que los hidrógenos primarios.)

▶ Figura 4.5
En el propano hay seis hidrógenos primarios y sólo dos hidrógenos secundarios, pero la mayor cantidad de producto se obtiene por la sustitución de un hidrógeno secundario.

Iniciación: ruptura homolítica de la molécula de cloro



Primer paso de propagación: abstracción (sustracción) de un hidrógeno primario o secundario



Segundo paso de propagación: reacción con cloro para formar el cloruro de alquilo





▲ **Figura 4.6**
Mecanismo para la cloración radicalaria del propano. El primer paso de propagación forma un radical primario o bien uno secundario. Este radical determina si el producto final será un cloruro primario o uno secundario.

PROBLEMA 4.18

¿Cuál sería la proporción entre los productos de la cloración del propano si todos los hidrógenos fueran abstraídos con la misma velocidad?

PROBLEMA 4.19

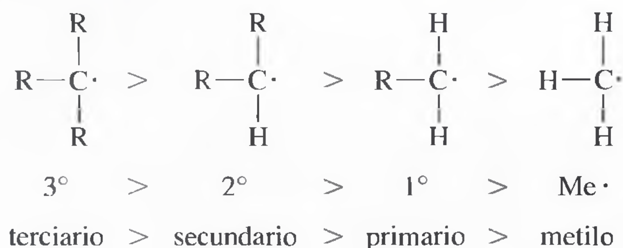
Clasifique cada átomo de hidrógeno de los siguientes compuestos como primario (1°), secundario (2°) o terciario (3°):

(a) butano **(b)** isobutano **(c)** 2-metilbutano
(d) ciclohexano **(e)** norbornano (*véase* p. 117)

4.13B Estabilidades relativas de los radicales libres

La Figura 4.7 muestra la energía requerida (energía de disociación de enlace, para formar un radical libre mediante la ruptura de un enlace entre un átomo de hidrógeno y un átomo de carbono. Esta energía es mayor para el carbono del grupo metilo y decrece desde un carbono primario a uno secundario, y de éste a uno terciario. Cuanto más sustituido esté el átomo de carbono, menor energía se requerirá para formar el radical libre.

De la información de la Figura 4.7 se puede concluir que los radicales libres son más estables cuanto más sustituidos estén. Los radicales libres siguientes están escritos por orden decreciente de estabilidad:



Formación de un radical metilo — *Energía de disociación de enlace*



$\Delta H° = 104$ kcal (435 kJ)

Formación de un radical primario (1°)



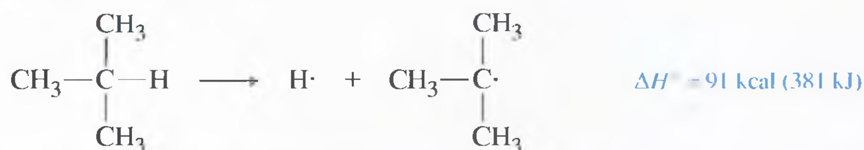
$\Delta H° = 98$ kcal (410 kJ)

Formación de un radical secundario (2°)



$\Delta H° = 95$ kcal (397 kJ)

Formación de un radical terciario (3°)



$\Delta H° = 91$ kcal (381 kJ)

▶ **Figura 4.7**
Las energías de disociación de enlace muestran que los radicales libres más sustituidos son más estables que los radicales menos sustituidos.

En la cloración del propano, el átomo de hidrógeno secundario es abstraído con más facilidad, ya que el radical secundario y el estado de transición que conduce a él son más bajos en energía que el radical primario y su estado de transición. Utilizando las energías de disociación de enlace de la Tabla 4.2 (p. 134), se puede calcular $\Delta H°$ para cada uno de los posibles pasos de la reacción. La abstracción de un hidrógeno secundario es 3 kcal/mol (13 kJ/mol) más exotérmica que la abstracción de un hidrógeno primario.



Energía requerida para romper el enlace $CH_3CH_2CH_2$—H	+98 kcal/mol (+410 kJ/mol)
Energía liberada al formar el enlace H—Cl	−103 kcal/mol (−431 kJ/mol)
Energía total para la reacción en posición primaria:	−5 kcal/mol (−21 kJ/mol)



Energía requerida para romper el enlace CH_3—CH(CH_3)—H	+95 kcal/mol (+397 kJ/mol)
Energía liberada al formar el enlace H—Cl	−103 kcal/mol (−431 kJ/mol)
Energía total para la reacción en posición secundaria:	−8 kcal/mol (−34 kJ/mol)

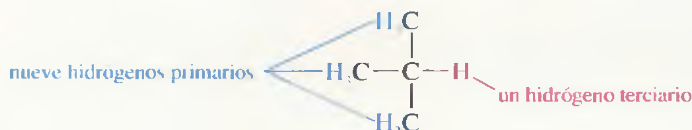
Un diagrama de energía de reacción para este primer paso de propagación, limitante de la velocidad, se ilustra en la Figura 4.8. La energía de activación para formar el radical secundario es ligeramente más baja, por lo que el radical secundario se forma más rápidamente que el radical primario.

PROBLEMA RESUELTO 4.5

Los átomos de hidrógeno terciarios reaccionan con Cl· aproximadamente 5.5 veces más deprisa que los átomos primarios. Prediga la proporción entre los productos de cloración del isobutano.

SOLUCIÓN

En el isobutano hay nueve hidrógenos primarios y un hidrógeno terciario.



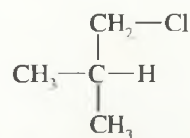
(9 hidrógenos primarios) × (reactividad 1.0) = 9.0 cantidad relativa de reacción

(1 hidrógeno terciario) × (reactividad 5.5) = 5.5 cantidad relativa de reacción

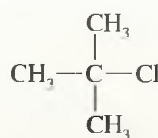
A pesar de que los hidrógenos primarios son menos reactivos, hay tantos que el producto primario es el mayoritario. La relación de productos será 9.0:5.5 o bien 1.6:1.

$$\text{Fracción de primario} = \frac{9.0}{9.0 + 5.5} = 62\%$$

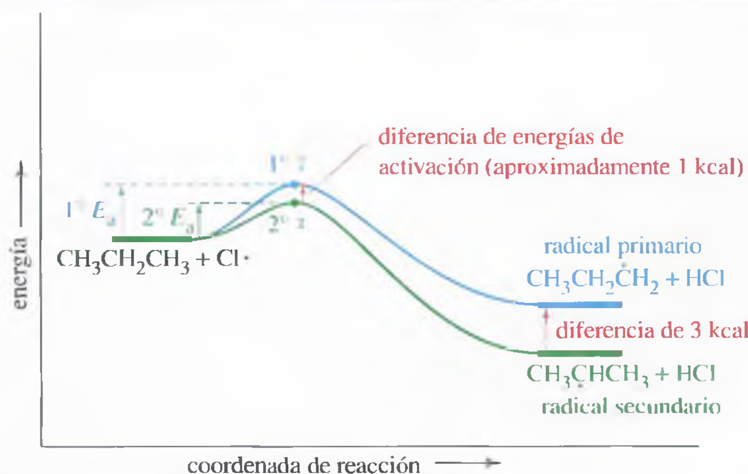
$$\text{Fracción de terciario} = \frac{5.5}{9.0 + 5.5} = 38\%$$



producto mayoritario
62%



producto minoritario
38%



◄ **Figura 4.8**
Diagrama de energía de reacción para el primer paso de propagación en la cloración del propano. La formación del radical secundario tiene una energía de activación más baja que la formación del radical primario.

PROBLEMA 4.20

Utilice las energías de disociación de enlace de la Tabla 4.2 (p. 134) para calcular los calores de reacción de los dos posibles primeros pasos de propagación en la cloración del isobutano. Utilice esta información para representar un diagrama de energía como el de la Figura 4.8, comparando las energías de activación para la formación de los dos radicales.

PROBLEMA 4.21

Prediga las relaciones de los productos que se obtienen cuando el isopentano (2-metilbutano) se clora.

PROBLEMA 4.22

(a) Cuando se quema *n*-heptano en un motor de gasolina, el proceso de combustión es muy rápido. La detonación explosiva hace un ruido que se conoce como «golpeteo». Cuando el 2,2,4-trimetilpentano (isooctano) se quema, la combustión se produce de forma más lenta, y más controlada. La combustión es una reacción radicalaria en cadena y su velocidad depende de la reactividad de los intermedios radicalarios. Explique por qué el isooctano tiene menos tendencia a producir este fenómeno de golpeteo que el *n*-heptano.

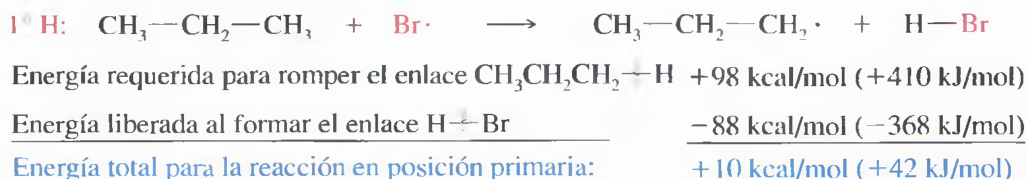
(b) Los radicales alcoxi (R—O·) son generalmente más estables que los radicales alquilo (R·). Escriba una ecuación que muestre un radical libre alquilo (de la combustión de la gasolina) abstrayendo un átomo de hidrógeno del alcohol *terc*-butílico, $(CH_3)_3COH$. Explique por qué el alcohol *terc*-butílico se utiliza como antidetonante en la gasolina.

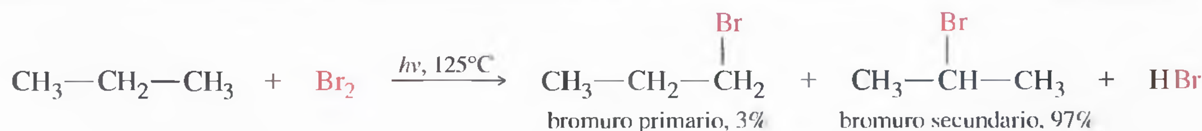
4.13C Bromación del propano

La Figura 4.9 muestra la reacción radicalaria del propano con el bromo. Observe que esta reacción a la vez que se calienta a 125°C, se irradia con luz para conseguir una velocidad aceptable. El bromuro secundario (2-bromopropano) está favorecido como producto de la reacción en una proporción de 97:3. De esta proporción de productos, se deduce que cada uno de los dos hidrógenos secundarios es 97 veces más reactivo que cualquiera de los hidrógenos primarios.

La relación de reactividad 97:1 para la bromación es mucho mayor que la relación 4.5:1 para la cloración. Se dice que la bromación es más *selectiva* que la cloración porque el producto principal está favorecido en una mayor proporción. Para explicar este aumento de selectividad, se deben considerar los estados de transición y las energías de activación para la etapa limitante de la velocidad de reacción.

Igual que en la cloración, el paso limitante de la velocidad en la bromación es la primera etapa de propagación: la abstracción de un átomo de hidrógeno por un radical bromo. Debajo se muestran los estados energéticos de dos posibles abstracciones de hidrógeno. Compare estos números con las energías del primer paso de propagación de la cloración mostrada en la página 146. Las energías de enlace se han tomado de la Tabla 4.2 (p. 134.)





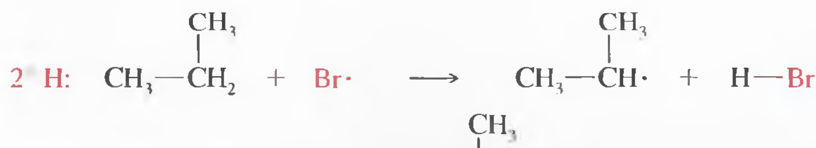
Reactividad relativa

seis hidrógenos primarios $\frac{3\%}{6} = 0.5\%$ por H

dos hidrógenos secundarios $\frac{97\%}{2} = 48.5\%$ por H

(Los hidrógenos secundarios son $\frac{48.5}{0.5} = 97$ veces más reactivos que los hidrógenos primarios.)

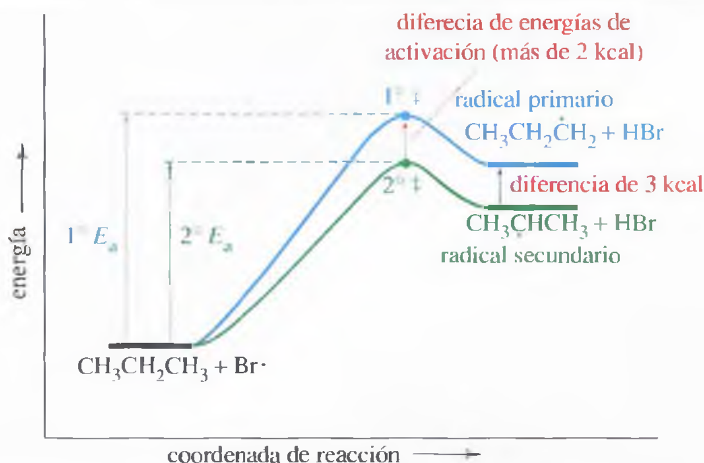
▲ **Figura 4.9**
Esta proporción 97:3 de productos muestra que el bromo abstrae un hidrógeno secundario 97 veces más deprisa que un hidrógeno primario. La bromación (relación de reactividad 97:1) es mucho más selectiva que la cloración (relación de reactividad 4.5:1).



Energía requerida para romper el enlace $CH_3—CH(CH_3)—H$	+95 kcal/mol (+397 kJ/mol)
Energía liberada al fomar el enlace H—Br	−88 kcal/mol (−368 kJ/mol)
Energía total para la reacción en posición secundaria:	+7 kcal/mol (+29 kJ/mol)

Las diferencias de energía entre la cloración y la bromación se deben a la diferencia entre las energías de disociación de enlace de H—Cl (103 kcal) y H—Br (88 kcal). El enlace HBr es más débil y la abstracción de un átomo de hidrógeno por el Br· es endotérmica. Este paso endotérmico explica por qué la bromación es mucho más lenta que la cloración, pero no explica el aumento de selectividad que se observa en la bromación.

Considere el diagrama de energía de reacción para el primer paso de propagación en la bromación del propano (Figura 4.10.) A pesar de que la diferencia en los valores de ΔH° entre la abstracción de un hidrógeno primario y un hidrógeno secundario es de 3 kcal/mol (13 kJ/mol), el perfil de energía para la bromación muestra una diferencia mucho mayor en las energías de activación para la abstracción de hidrógenos primario y secundario que para el caso de la cloración (Figura 4.8.)



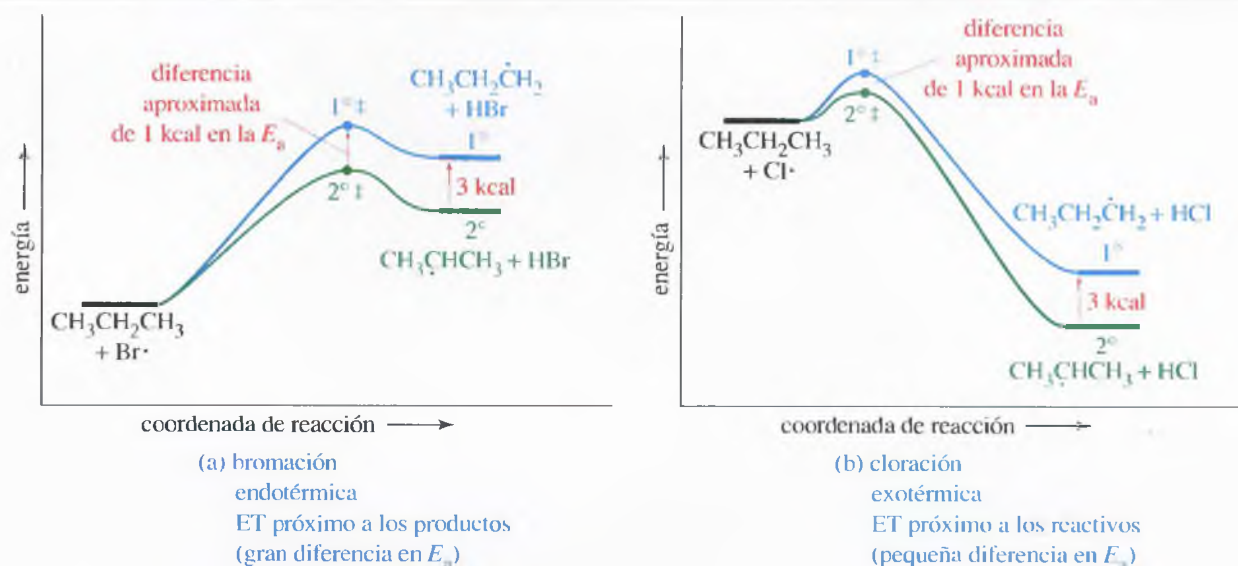
◀ **Figura 4.10**
Diagrama de energía de reacción para el primer paso de propagación en la cloración del propano. La formación del radical secundario tiene una energía de activación más baja que la formación del radical primario.

4.14 El postulado de Hammond

La Figura 4.11 recoge los diagramas de energía para la bromación y la cloración del propano. Analizando conjuntamente estos diagramas de energía, se puede explicar el aumento de selectividad observado en la bromación.

Cuando se comparan los diagramas de energía para los primeros pasos de propagación de la cloración y la bromación, se observan dos diferencias importantes:

1. El primer paso de propagación es endotérmico en la bromación pero exotérmico en la cloración.
2. Los estados de transición que forman los radicales primario y secundario de la bromación endotérmica tienen una diferencia de energía más grande que los de la cloración exotérmica, a pesar de que la diferencia de energía de los productos es la misma (3 kcal o 13 kJ) en las dos reacciones.

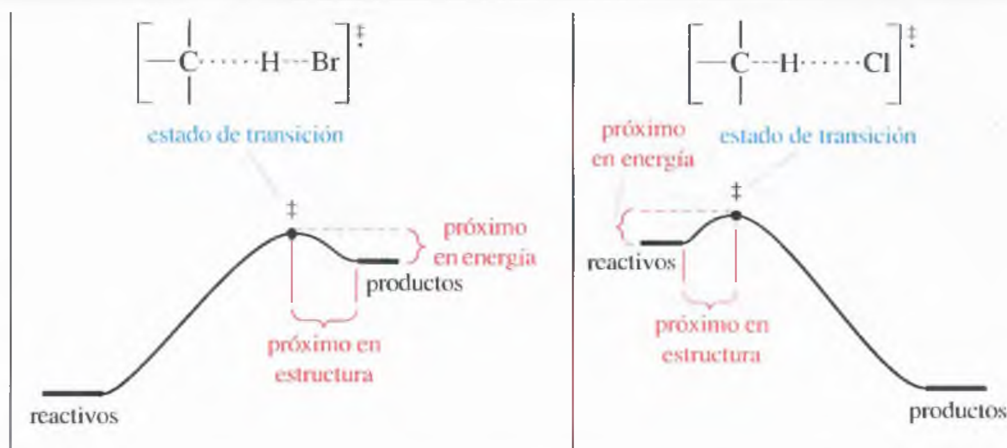


▲ Figura 4.11
(a) En la bromación endotérmica, los estados de transición están más próximos a los productos (los radicales) en energía y estructura. La diferencia entre las energías de activación de los procesos de abstracción de hidrógenos primarios y secundarios es aproximadamente de 2.5 kcal (10 kJ), próxima a la diferencia de energía total de los radicales. (b) En la cloración exotérmica, los estados de transición están más próximos a los reactivos en energía y estructura. La diferencia entre las energías de activación para la cloración es aproximadamente de 1 kcal (4 kJ), sólo un tercio de la diferencia de energía entre los radicales.

En general, se encuentra que estas diferencias están relacionadas entre sí:

En una reacción endotérmica, el estado de transición está más próximo a los productos en energía y estructura. En una reacción exotérmica, el estado de transición está más próximo a los reactivos en energía y estructura.

La Figura 4.12 compara los estados de transición para la bromación y la cloración. El estado de transición, «próximo a los productos», de la bromación tiene el enlace C—H casi roto y una gran cantidad de carácter radicalario en el átomo de carbono. La energía de este estado de transición refleja la diferencia de energía de los productos radicalarios. El estado de transición, «próximo a los reactivos», de la cloración presenta un enlace C—H, que comienza a romperse, con poco carácter radicalario en el átomo de carbono. Este estado de transición refleja sólo una pequeña parte (aproximadamente un tercio) de la diferencia de energía de los productos radicalarios; por tanto, la cloración es menos selectiva.



▶ Figura 4.12
En la bromación endotérmica, el estado de transición se asemeja a los productos (el radical libre y el HBr). En la cloración exotérmica, el radical libre empieza a formarse en el estado de transición, por lo que el estado de transición se asemeja a los reactivos.

Estas reacciones son ejemplos de un principio más general, conocido como **postulado de Hammond**.

POSTULADO DE HAMMOND: las especies que están más próximas en energía también están más próximas en estructura. La estructura del estado de transición muestra la estructura de las especies estables más próximas.

Esta regla general da una idea de los estados de transición en las reacciones endotérmicas y exotérmicas. El estado de transición siempre es el punto de energía más alto en el diagrama de energía; su estructura se refiere tanto a los reactivos como a los productos, los que sean más altos en energía. En una reacción endotérmica, los productos tienen energía más alta y el estado de transición es semejante a los productos; en una reacción exotérmica, los reactivos tienen energía más alta y el estado de transición es semejante a los reactivos. Por lo tanto, el postulado de Hammond ayuda a entender por qué los procesos exotérmicos tienden a ser menos selectivos que los procesos endotérmicos similares.

PROBLEMA 4.23

(a) Calcule los calores de reacción para la abstracción de un hidrógeno primario y de un hidrógeno secundario del propano por un radical de fluor.



$$CH_3{-}CH_2{-}CH_3 + F\cdot \longrightarrow CH_3{-}CH_2{-}\dot{C}H_2 + HF$$



$$CH_3{-}CH_2{-}CH_3 + F\cdot \longrightarrow CH_3{-}\dot{C}H{-}CH_3 + HF$$

(b) ¿Cómo se espera que sea de selectiva la fluoración radicalaria?

(c) ¿Qué relación se espera obtener entre los productos para la fluoración radicalaria del propano?

ESTRATEGIAS PARA RESOLVER PROBLEMAS
Propuesta de un mecanismo de reacción

A lo largo de este texto, se propondrán mecanismos para explicar las reacciones. Según se vayan necesitando, se discutirán métodos para abordar diferentes tipos de mecanismos. Estas técnicas para utilizar una amplia variedad de mecanismos se recogen en el Apéndice 4A (p. 1215), pero por ahora sólo se considerarán mecanismos radicalarios, como los expuestos en este capítulo.

Reacciones a través de radicales libres

Principios generales: las reacciones radicalarias generalmente transcurren a través de mecanismos de reacciones en cadena, utilizando un iniciador con un enlace fácil de romper (como cloro, bromo o un peróxido) para comenzar la reacción en cadena. Cuando se representan mecanismos, se consideran intermedios radicalarios (especialmente intermedios altamente sustituidos o estabilizados por resonancia). Se buscan los radicales más estables y se evita considerar radicales de alta energía como los átomos de hidrógeno. Los pasos que hay que seguir para establecer un mecanismo radicalario son los siguientes:

1. **Se establece una etapa de iniciación en la que se rompe el enlace débil del iniciador.**
   Una reacción radicalaria normalmente comienza con una etapa de iniciación en la que el iniciador sufre una ruptura homolítica (radicalaria) para formar dos radicales libres.
2. **Se considera la reacción del iniciador con una de la sustancias de partida.**
   Uno de los radicales iniciadores reacciona con una de las sustancias de partida haciendo que ésta se convierta en un radical. El iniciador debe abstraer un átomo de hidrógeno o adicionarse a un doble enlace, dependiendo de cómo transcurra la reacción hacia la formación del producto. Se deberían considerar las energías de disociación de enlace para ver qué reacción está energéticamente favorecida.
3. **Se representa la reacción de la sustancia de partida en forma radicalaria con otra molécula de sustancia de partida para formar el enlace presente en el producto y generar un nuevo radical intermedio.**
   Se comprueban los intermedios para estar seguros de que se han utilizado los radicales intermedios más estables. Una aproximación realista a una reacción en cadena no debería requerir nuevos pasos de iniciación. Por otra parte, se ha de regenerar un radical en cada etapa de propagación.

4. Se establece la etapa de terminación.
El mecanismo radicalario acaba con reacciones de terminación, que son reacciones colaterales que no forman parte del mecanismo directo de formación del producto. La reacción de dos radicales libres para dar lugar a una molécula estable es una etapa de terminación, lo mismo que una colisión de un radical libre con las paredes del recipiente.

Antes de ilustrar este procedimiento de establecer un mecanismo de reacción, se han de considerar algunos errores muy comunes, que se han de evitar para poder representar mecanismos correctos a lo largo de todo este curso.

Errores frecuentes a evitar

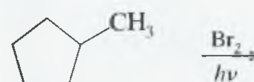
1. No se han de usar fórmulas condensadas o lineoangulares para representar centros de reacción de las moléculas. Se han de representar: todos los enlaces y todos los sustituyentes de cada átomo de carbono que esté afectado en el mecanismo. En los intermedios, los átomos de carbono con enlace triple probablemente serán radicales en las reacciones radicalarias que se han estudiado. Si se representan fórmulas condensadas o lineoangulares, probablemente se colocará mal un átomo de hidrógeno y se mostrarán especies reactivas en el carbono erróneo.
2. No se han de representar dos o más etapas de reacción al mismo tiempo, a menos que sucedan simultáneamente en la realidad.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

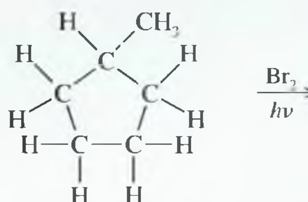
La bromación radicalaria es altamente selectiva, la cloración es moderadamente selectiva y la fluoración prácticamente no es selectiva.

EJEMPLO DE PROBLEMA

Represente un mecanismo para la reacción del metilciclopentano con bromo cuando se irradia con luz. Prediga el producto mayoritario.

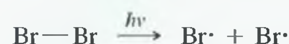


En cada problema de mecanismos, primero se representa lo que se sabe, mostrando todos los enlaces y todos los sustituyentes de cada átomo de carbono que puedan ser afectados a lo largo del mecanismo.



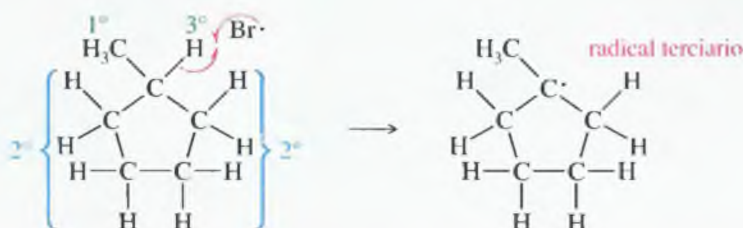
1. Representación de una etapa de iniciación en la que se rompa el enlace débil en el iniciador.
La utilización de luz con bromo sugiere una reacción radicalaria, ya que la luz proporciona la energía necesaria para la disociación de la molécula de bromo Br_2. La ruptura homolítica inicia la reacción en cadena para generar dos radicales Br·.

Etapa de iniciación



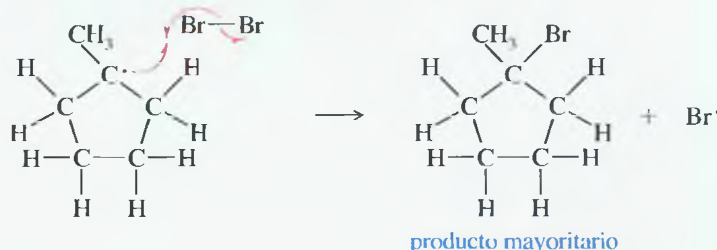
2. Representación de una reacción del iniciador con una de las sustancias de partida.
Uno de los radicales iniciadores debería reaccionar con metilciclopentano para formar un radical del metilciclopentano. Como se ha visto, un radical cloro o bromo puede abstraer un átomo de hidrógeno de un alcano para generar un radical alquilo. El radical bromo es altamente selectivo y debería dar lugar al radical alquilo más estable. La abstracción de un átomo de hidrógeno terciario da lugar a un radical terciario.

Primer paso de propagación



3. **Representación de la reacción de la sustancia de partida en forma radicalaria con otra molécula de sustancia de partida para formar el enlace presente en el producto y generar un nuevo radical intermedio.**
Se comprueban los intermedios para tener seguridad de que se han utilizado los radicales intermedios más estables. Una aproximación realista a una reacción en cadena no debería requerir nuevos pasos de iniciación. Por otra parte, se ha de regenerar un radical en cada etapa de propagación.

Segundo paso de propagación



producto mayoritario

4. **Representación de la etapa de terminación.**
Se deja a la libertad de imaginación de cada uno la propuesta de algunos posibles procesos de terminación radicalaria. Finalmente, se ha de resumir el mecanismo desarrollado anteriormente.

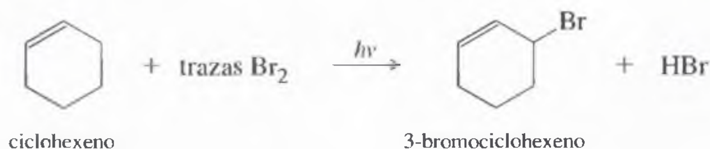
Como práctica de esta aproximación sistemática para proponer mecanismos de reacciones radicalarias, resuelva el Problema 4.24 siguiendo los cuatro pasos que se han propuesto.

PROBLEMA 4.24

El 2,3-dimetilbutano reacciona con bromo en presencia de luz para dar un buen rendimiento de un producto monobromado. Reacciones posteriores dan lugar a un producto dibromado. Prediga las estructuras de estos productos y proponga un mecanismo para la formación del producto monobromado.

PROBLEMA 4.25

En presencia de una pequeña cantidad de bromo, el ciclohexeno participa en esta reacción promovida por la luz:



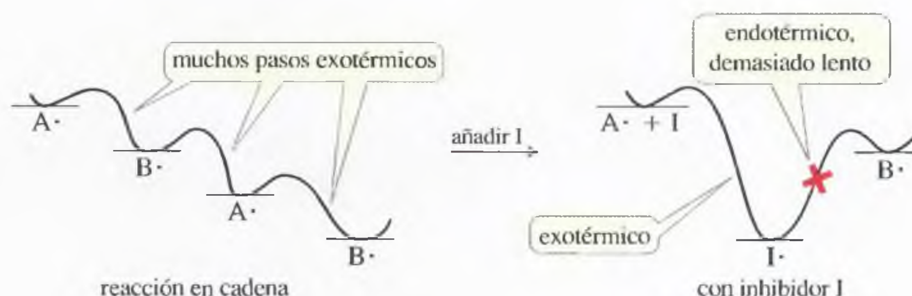
ciclohexeno 3-bromociclohexeno

(a) Proponga un mecanismo para esta reacción.
(b) Represente la estructura del estado de transición limitante de la velocidad de reacción.
(c) Utilice el postulado de Hammond para predecir qué intermedio está más próximo al estado de transición.
(d) Explique por qué el ciclohexeno reacciona con bromo mucho más rápidamente que el ciclohexano, el cual debe calentarse para que reaccione.

4.15 Inhibidores radicalarios

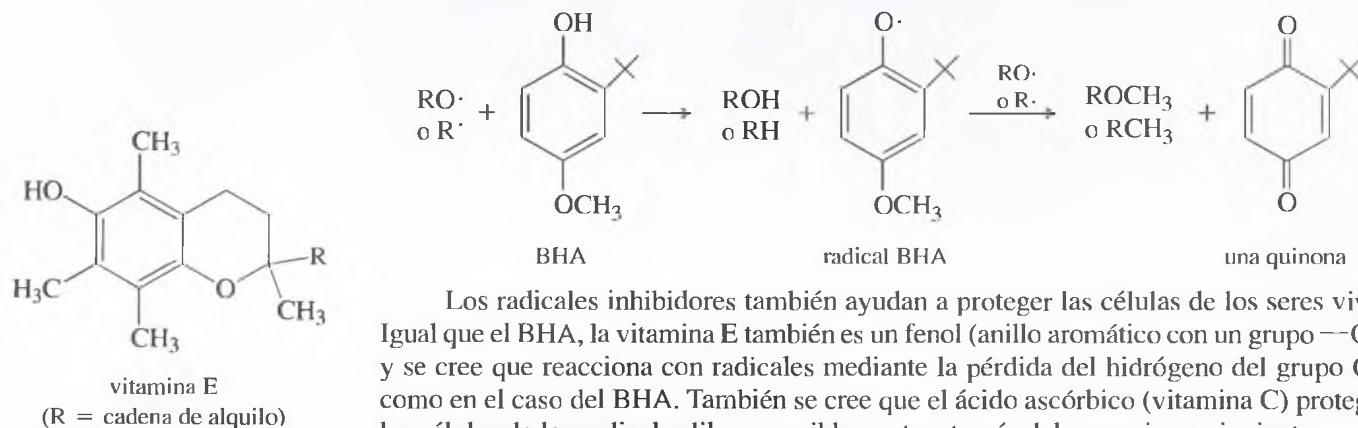
A menudo se quieren evitar o retardar reacciones radicalarias. Por ejemplo, el oxígeno del aire oxida y estropea los alimentos, los disolventes y otros compuestos, generalmente debido a reacciones radicalarias en cadena; los intermedios químicos pueden descomponerse o polimerizarse por reacciones radicalarias en cadena; incluso las células de los seres vivos son dañadas por reacciones radicalarias, lo cual puede conducir al envejecimiento, a mutaciones cancerosas o a la muerte celular.

A menudo se añaden **inhibidores radicalarios** a los alimentos y a los productos químicos para evitar que se estropeen debido a las reacciones radicalarias en cadena. Las reacciones en cadena dependen de que los pasos individuales sean rápidos, para que cada etapa de iniciación se convierta en muchas moléculas reactivas, como en el diagrama de la izquierda de la figura siguiente (sólo se muestran los radicales).

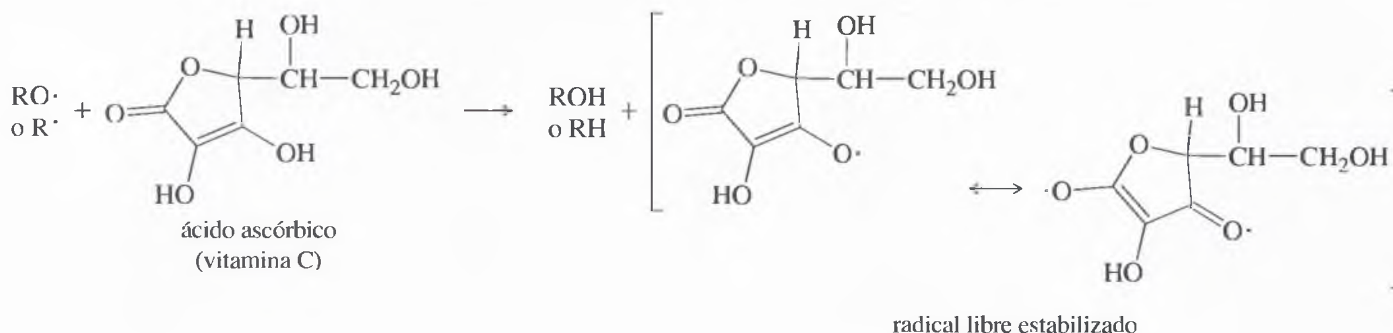


El diagrama de la derecha de la figura muestra cómo un inhibidor (I) puede interrumpir la reacción en cadena reaccionando con un radical intermedio en un paso rápido, altamente exotérmico, para formar un intermedio que es relativamente estable. El siguiente paso de la cadena es endotérmico y muy lento.

El *terc*-butilhidroxianisol (BHA) a menudo se añade a los alimentos como antioxidante. Esta sustancia detiene la oxidación reaccionando con radicales intermedios para formar un intermedio radicalario relativamente estable (radical BHA). El radical BHA puede reaccionar con un segundo radical para formar una quinona mucho más estable.



Los radicales inhibidores también ayudan a proteger las células de los seres vivos. Igual que el BHA, la vitamina E también es un fenol (anillo aromático con un grupo —OH) y se cree que reacciona con radicales mediante la pérdida del hidrógeno del grupo OH, como en el caso del BHA. También se cree que el ácido ascórbico (vitamina C) protege a las células de los radicales libres, posiblemente a través del mecanismo siguiente:



PROBLEMA 4.26

Represente las formas de resonancia para explicar cómo el radical BHA se estabiliza mediante la deslocalización del electrón del radical sobre otros átomos en la molécula.

PROBLEMA 4.27

Escriba una ecuación para la reacción de la vitamina E con un radical oxidante (RO·) para dar lugar a ROH y un radical libre menos reactivo.

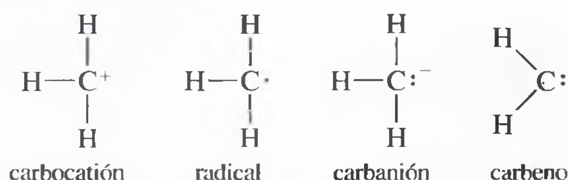
4.16 Intermedios reactivos

Los radicales libres que se han estudiado son un tipo de intermedios reactivos. Los **intermedios reactivos** son especies de vida corta que nunca están presentes en concentraciones altas ya que reaccionan con la misma rapidez con la que se forman. En la mayoría de los casos, los intermedios reactivos son fragmentos de moléculas (como los radicales

libres) que a menudo tienen átomos con un número de enlaces inusual. Algunos de los intermedios reactivos comunes contienen átomos de carbono con sólo dos o tres enlaces, comparado con los cuatro enlaces de carbono en los compuestos estables. Tales especies reaccionan rápidamente con una variedad de compuestos para dar lugar a productos más estables con átomos de carbono tetrasustituidos.

A pesar de que los intermedios reactivos no son compuestos estables, son importantes para el estudio de la química orgánica. La mayoría de los mecanismos de reacción tienen lugar a través de intermedios reactivos. Para poder entender esos mecanismos y poder proponerlos, se necesita saber cómo se forman los intermedios reactivos y cómo pueden reaccionar. En este capítulo, se considera su estructura y estabilidad; en capítulos posteriores se verá cómo se obtienen y sus distintas formas de reaccionar para dar lugar a compuestos estables.

Las especies con un átomo de carbono trisustituido se clasifican de acuerdo a su carga, lo que depende del número de electrones no enlazantes. Los *carbocationes* carecen de electrones no enlazantes y están cargados positivamente. Los *radicales* tienen un electrón no enlazante y son neutros. Los *carbaniones* tienen un par de electrones no enlazantes y están cargados negativamente.



Los intermedios más comunes con un átomo de carbono divalente son los *carbenos*. Un carbeno tiene dos electrones no enlazantes en el átomo de carbono disustituido, por lo que no tiene carga.



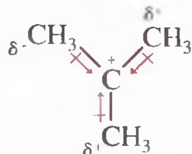
▲ Figura 4.13
El catión metilo es similar al BH_3. El átomo de carbono forma un enlace sigma con los tres átomos de hidrógeno, por el solapamiento de sus orbitales híbridos sp^2 con los orbitales s del hidrógeno. Hay un orbital vacante p perpendicular al plano de los tres enlaces C—H.

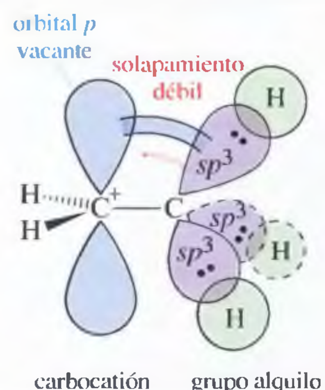
4.16A Carbocationes

Un **carbocatión** es una especie que contiene un átomo de carbono con una carga positiva. El átomo de carbono cargado positivamente está enlazado a otros tres átomos y carece de electrones no enlazantes, por lo que sólo tiene seis electrones en su capa de valencia. Su hibridación es sp^2, con una estructura plana y ángulos de enlace próximos a 120°. Por ejemplo, el catión metilo (CH_3^+) es plano, con ángulos de enlaces próximos a 120°. El orbital p no hibridado está vacío y en posición perpendicular al plano que contiene a los enlaces C—H (Figura 4.13). La estructura del CH_3^+ es similar a la estructura del BH_3, discutida en el Capítulo 2.

Con sólo seis electrones en la capa de valencia del carbono cargado positivamente, un carbocatión es un poderoso electrófilo (y ácido de Lewis) y puede reaccionar con cualquier nucleófilo que se encuentre. Los carbocationes se proponen como intermedios en muchas reacciones orgánicas, algunas de las cuales se explicarán en el Capítulo 6.

Igual que los radicales libres, los carbocationes son especies *deficientes en electrones*: tienen menos de ocho electrones en la capa de valencia. Lo mismo que los radicales libres, los carbocationes son estabilizados por sustituyentes alquilo. Un grupo alquilo estabiliza a un carbocatión deficiente en electrones de dos formas: (1) por efecto inductivo y (2) por solapamiento parcial de orbitales σ(C-H) vecinos con el orbital p vacío. El **efecto inductivo** es una donación de densidad electrónica a través de los enlaces sigma de la molécula. El átomo de carbono cargado positivamente atrae parte de la densidad electrónica de los grupos alquilo que están unidos a él.



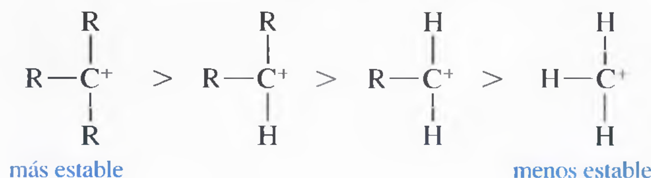


▲ Figura 4.14
Un carbocatión está estabilizado por solapamiento de orbitales llenos de un grupo alquilo adyacente con el orbital vacante p del carbocatión. El solapamiento entre un enlace sigma y un orbital p se conoce como hiperconjugación.

Los sustituyentes alquilo también tienen orbitales sp^3 llenos que pueden solaparse con el orbital vacío p del átomo de carbono cargado positivamente, favoreciendo la estabilidad del carbocatión (Figura 4.14). A pesar de que estos grupos alquilo rotan, uno de sus enlaces sigma siempre está alineado con el orbital p vacío del carbocatión. El par de electrones de este enlace sigma se extiende hacia el orbital vacío p, estabilizando el átomo de

carbono deficiente en electrones. Este tipo de solapamiento entre un orbital *p* y un enlace sigma se conoce como *hiperconjugación*.

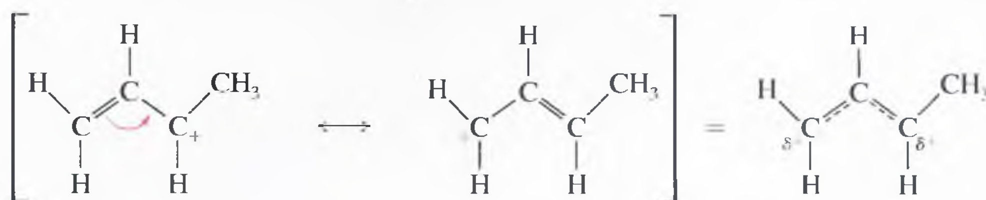
En general, cuanto más sustituido esté un carbocatión la estabilidad será mayor.



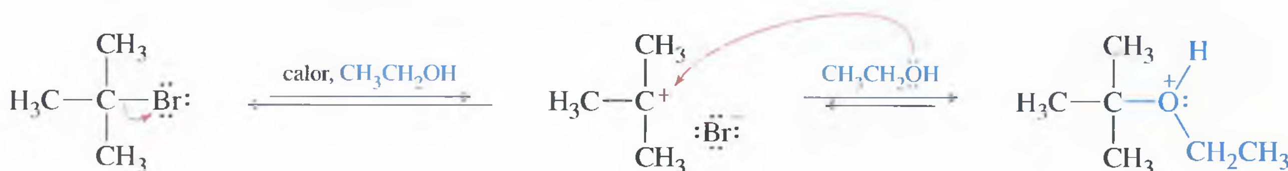
Estabilidad de los carbocationes



Los carbocationes insaturados también están **estabilizados por resonancia**. Si un enlace pi es adyacente a un carbocatión, los orbitales *p* llenos del enlace pi se solaparán con el orbital *p* vacío del carbocatión. El resultado es un ión deslocalizado, con la carga positiva compartida por dos átomos. La deslocalización por resonancia es particularmente efectiva en los carbocationes estabilizados.

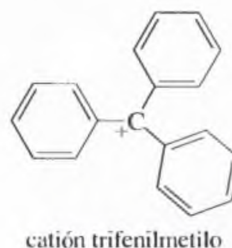


Los carbocationes son intermedios comunes en las reacciones orgánicas. Los haluros de alquilo altamente sustituidos se pueden ionizar cuando se calientan en un disolvente polar. El carbocatión fuertemente electrofílico reacciona con cualquier nucleófilo disponible, el disolvente con frecuencia.



PROBLEMA 4.28

El catión trifenilmetilo es tan estable que algunas de sus sales pueden ser almacenadas durante meses. Explique por qué este catión es tan estable.



catión trifenilmetilo

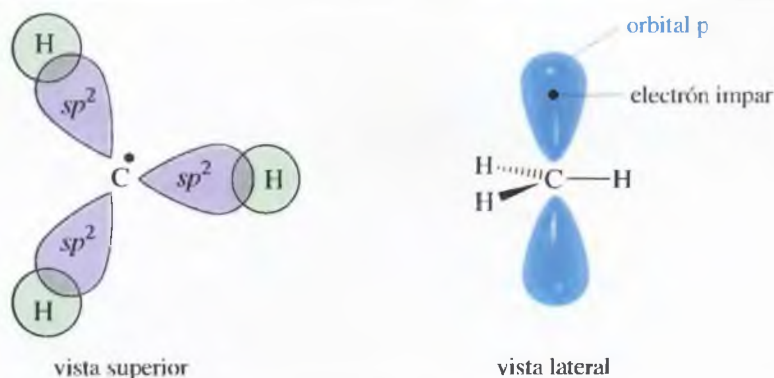
PROBLEMA 4.29

Coloque los carbocationes siguientes por orden decreciente de estabilidad. Clasifique cada uno de ellos como primario, secundario o terciario.

(a) Catión isopentilo, $(CH_3)_2CHCH_2—\overset{+}{C}H_2$.

(b) Catión 3-metil-2-butilo, $CH_3—\overset{+}{C}H—CH(CH_3)_2$.

(c) Catión 2-metil-2-butilo, $CH_3—\overset{+}{C}(CH_3)CH_2CH_3$.



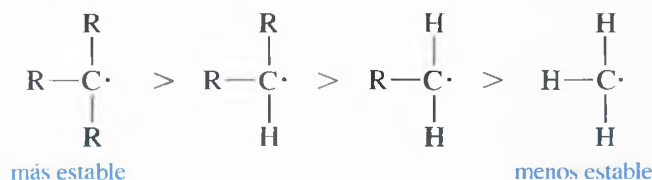
◀ **Figura 4.15**
La estructura del radical metilo es como la del catión metilo (Figura 4.13), excepto en que hay un electrón adicional. El electrón impar está en el orbital p perpendicular al plano de los tres enlaces C—H.

4.16B Radicales libres

Igual que los carbocationes, los **radicales libres** tienen hibridación sp^2 y son planos. No obstante, al contrario que los carbocationes, el orbital p perpendicular al plano de los enlaces C—H del radical no está vacío, contiene un electrón no apareado. La Figura 4.15 muestra la estructura del radical metilo.

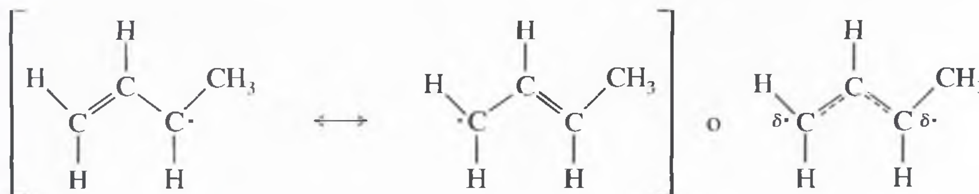
Tanto los radicales como los carbocationes son deficientes en electrones ya que no completan el octeto alrededor del átomo de carbono. Igual que los carbocationes, los radicales están estabilizados por el efecto de donación de electrones de los grupos alquilo adyacentes, haciendo que los radicales más sustituido sean más estables. Este efecto se confirma por las energías de disociación de enlace mostradas en la Figura 4.7. Así, se requiere menor energía para romper un enlace C—H cuando forma parte de un radical más sustituido.

La vitamina B_{12} es un factor esencial en la dieta y su deficiencia provoca anemia y daño neurológico. Esta vitamina ayuda a dos enzimas diferentes en la producción y estabilización de radicales metilo. Estos radicales metilo después se utilizan para la síntesis de componentes celulares importantes.





Igual que los carbocationes, los radicales se pueden estabilizar por resonancia. El solapamiento de un orbital pi con los orbitales p permite que el electrón impar esté deslocalizado sobre dos átomos de carbono. La deslocalización por resonancia es particularmente efectiva en la estabilización de un radical.



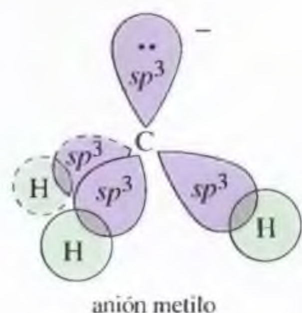
PROBLEMA 4.30

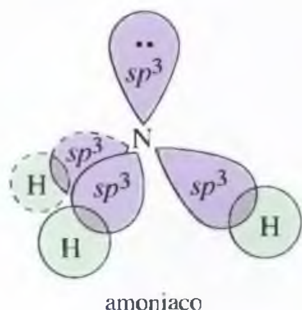
Coloque los radicales siguientes por orden decreciente de estabilidad. Clasifique cada uno de ellos como primario, secundario o terciario.

(a) Radical isopentilo, $(CH_3)_2CHCH_2—\dot{C}H_2$.

(b) Radical 3-metil-2-butilo, $CH_3—\dot{C}H—CH(CH_3)_2$.

(c) Radical 2-metil-2-butilo, $CH_3—\dot{C}(CH_3)CH_2CH_3$.

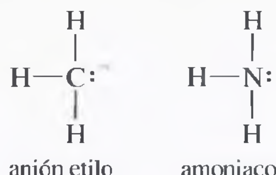




▲ **Figura 4.16**
Tanto el anión metilo como el amoniaco tienen un átomo central con hibridación sp^3, con un par de electrones no enlazantes ocupando una de las posiciones tetraédricas.

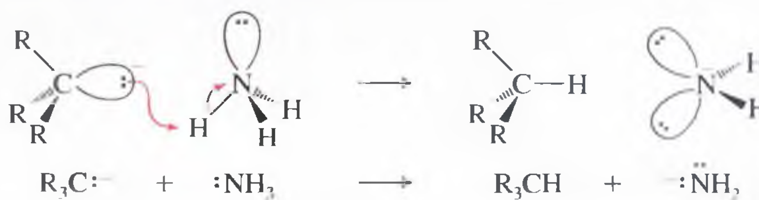
4.16C Carbaniones

Un **carbanión** tiene un átomo de carbono trisustituido que soporta una carga negativa. Alrededor del átomo de carbono cargado negativamente hay ocho electrones (tres pares de electrones enlazantes y un par solitario), por lo que no tiene deficiencia de electrones, es rico en electrones y un fuerte nucleófilo (y base de Lewis.) Un carbanión tiene la misma estructura electrónica que una amina. Compare las estructuras de un carbanión metilo y el amoniaco.

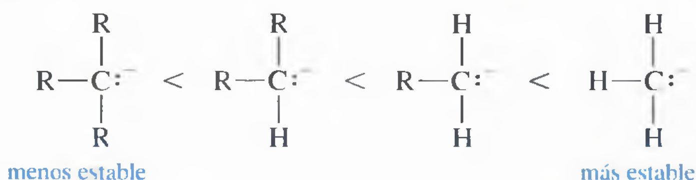


La hibridación y los ángulos de enlace de un carbanión simple también recuerdan a los de una amina. El átomo de carbono tiene hibridación sp^3 y es tetraédrico. Una de las posiciones tetraédricas está ocupada por un par solitario de electrones no compartido. La Figura 4.16 compara las estructuras orbitálicas y la geometría del amoniaco con las del anión metilo.

Como las aminas, los carbaniones son nucleófilos y básicos. No obstante, un carbanión tiene una carga negativa sobre un átomo de carbono, por lo que es una base más fuerte y su carácter nucleófilo también es más fuerte que el de una amina; por ejemplo, un carbanión es suficientemente básico para abstraer un protón al amoniaco.



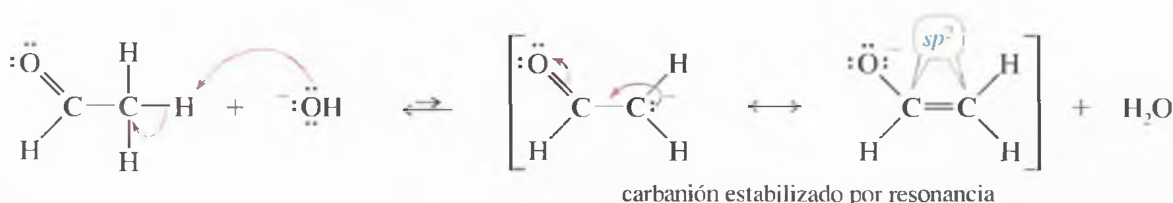
El orden de estabilidad de los carbaniones refleja su alta densidad electrónica. Los grupos alquilo y otros grupos donadores de electrones desestabilizan un carbanión. El orden de estabilidad es contrario al de los carbocationes y radicales libres.



Estabilidad de los carbaniones



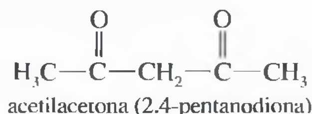
Los carbaniones que son intermedios en las reacciones orgánicas casi siempre están unidos a grupos estabilizantes. Incluso pueden estabilizarse por efectos inductivos o por resonancia. Por ejemplo, los átomos de los halógenos son aceptores de electrones, por lo que estabilizan a los carbaniones a través de la substracción inductiva de la densidad electrónica. La resonancia también juega un papel importante en la estabilidad de los carbaniones. Un grupo carbonilo (C═O) estabiliza a un carbanión adyacente por solapamiento de su enlace pi con los electrones no enlazantes del carbanión. La carga negativa está deslocalizada sobre el átomo electronegativo de oxígeno del grupo carbonilo.



Este carbanión estabilizado por resonancia debe tener hibridación sp^2 y ser plano para que tenga lugar la deslocalización efectiva de la carga negativa en el oxígeno (Sección 2.6). Los carbaniones estabilizados por resonancia son los carbaniones que se encontrarán con mayor frecuencia en las reacciones orgánicas.

PROBLEMA 4.31

La acetilacetona (2,4-pentanodiona) reacciona con el hidróxido de sodio para obtener agua y la sal sódica de un carbanión. Escriba una fórmula estructural completa para el carbanión y utilice las formas de resonancia para mostrar la estabilización del carbanión.



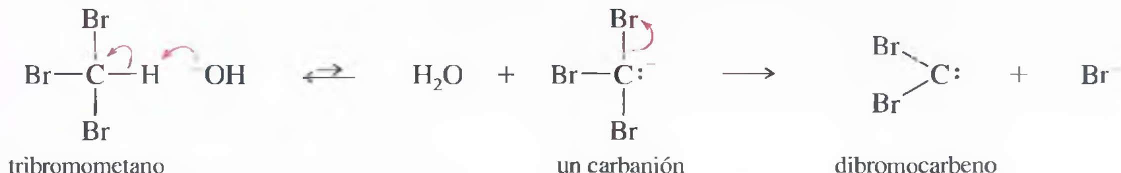
acetilacetona (2,4-pentanodiona)

PROBLEMA 4.32

El acetonitrilo ($CH_3C{\equiv}N$) es desprotonado por las bases muy fuertes. Escriba las formas de resonancia para mostrar la estabilización del carbanión que se obtiene.

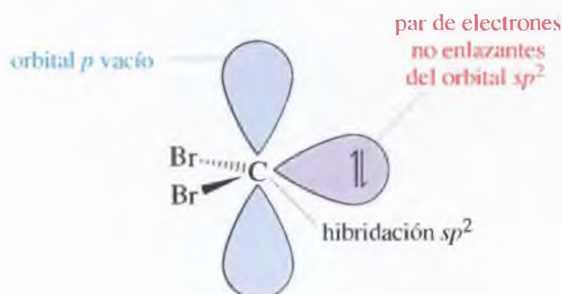
4.16D Carbenos

Los **carbenos** son intermedios reactivos sin carga que contienen un átomo de carbono divalente. La fórmula del carbeno más sencillo es $:CH_2$ y se conoce como *metileno*, de la misma forma que el grupo $—CH_2—$ en una molécula se llama *grupo metileno*. Una forma de generar carbenos consiste en formar un carbanión que pueda liberar un ión haluro. Por ejemplo, una base fuerte puede abstraer un protón al tribromometano ($CHBr_3$) para formar un carbanión estabilizado por inducción. Este carbanión libera ión bromuro y genera dibromocarbeno.

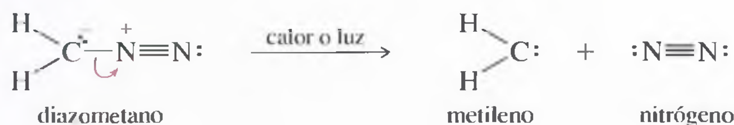


tribromometano   un carbanión   dibromocarbeno

A continuación se muestra la estructura electrónica del dibromocarbeno. El átomo de carbono sólo tiene seis electrones en su capa de valencia, tiene hibridación sp^2, con geometría trigonal; un par de electrones no compartido ocupa uno de los orbitales híbridos sp^2 y hay un orbital p vacío que se extiende por encima y por debajo del plano de los átomos. Un carbeno tiene un par de electrones solitario y un orbital p vacío, por lo que puede reaccionar como nucleófilo o como electrófilo.

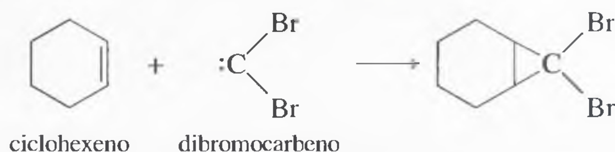


El metileno se forma cuando se calienta o se irradia con luz el diazometano (CH_2N_2). La molécula del diazometano se rompe para formar una molécula de nitrógeno estable y el carbeno, muy reactivo.

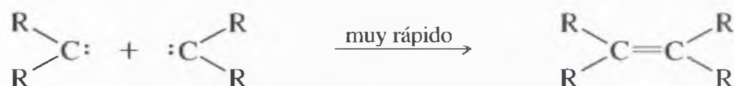


diazometano   metileno   nitrógeno

La reacción sintética más frecuente de los carbenos es su adición a los dobles enlaces para formar anillos de ciclopropano; por ejemplo, el dibromocarbeno se añade al ciclohexeno para obtener un compuesto bicíclico interesante.



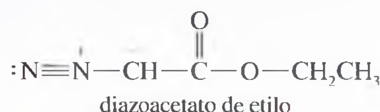
Los carbenos no se han purificado o preparado nunca en altas concentraciones, porque cuando los carbenos colisionan inmediatamente dimerizan para dar una molécula de alqueno.



Los carbenos y los carbenoides (reactivos similares al carbeno) se usan para la síntesis de otros compuestos y para la investigación de los mecanismos de reacción. El carbeno intermedio se genera en la presencia de su compuesto diana, de esta manera, puede reaccionar inmediatamente y la concentración del carbeno siempre es baja. Las reacciones que utilizan carbenos se discutirán en el Capítulo 8.

PROBLEMA 4.33

Cuando el diazoacetato de etilo se calienta fuertemente, se descompone y se obtiene nitrógeno gas y un carbeno. Represente una estructura de Lewis del carbeno.



diazoacetato de etilo

RESUMEN Intermedios reactivos

	Estructura	*Estabilidad*	*Propiedades*
Carbocationes	$-\overset{\mid}{\underset{\mid}{C}}{}^{+}$	$3° > 2° > 1° > {}^{+}CH_3$	electrofílico, ácidos fuertes
Radicales	$-\overset{\mid}{\underset{\mid}{C}}\cdot$	$3° > 2° > 1° > \cdot CH_3$	deficiente en electrones
Carbaniones	$-\overset{\mid}{\underset{\mid}{C}}:^{-}$	$^{-}:CH_3 > 1° > 2° > 3°$	nucleófilo, bases fuertes
Carbenos	$>C:$		nucleófilo y electrofílico

Glosario del Capítulo 4

Carbanión Especie fuertemente nucleófila con un átomo de carbono cargado negativamente que sólo tiene tres enlaces. El átomo de carbono tiene un par de electrones no enlazantes. (p. 158)

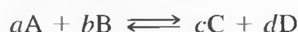
Carbeno Especie altamente reactiva que tiene un átomo de carbono sin carga con sólo dos enlaces y con un par de electrones no enlazantes. El carbeno más sencillo es el metileno, $:CH_2$. (p. 159)

Carbocatión Especie fuertemente electrofílica con un átomo de carbono cargado positivamente que sólo tiene tres enlaces. (p. 155)

Catalizador Sustancia que incrementa la velocidad de reacción (disminuyendo la E_a) sin ser consumida en la reacción. (p. 141)

Cinética Estudio de las velocidades de reacción. (p. 136)

Constante de equilibrio Magnitud calculada a partir de las cantidades relativas de los reactivos y productos presentes en el equilibrio. (p. 129) Para la reacción:



$$aA + bB \rightleftharpoons cC + dD$$

la constante de equilibrio es:

$$K_{eq} = \frac{[C]^c[D]^d}{[A]^a[B]^b}$$

Diagrama de energía de reacción (diagrama de energía potencial) Representación de la variación de energía potencial cuando los reactivos se convierten en productos. El eje vertical representa la energía potencial (generalmente energía libre, pero ocasionalmente entalpía). El eje horizontal es la **coordenada de reacción**, una medida del progreso de la reacción. (p. 140)



Diagrama de energía potencial *Véase* **diagrama de energía de reacción.** (p. 140)
Ecuación de velocidad (ley de velocidad) Relación entre la concentración de los reactivos y la velocidad de reacción observada. (p. 136) Una ley de velocidad general para la reacción A + B ⟶ C + D es:



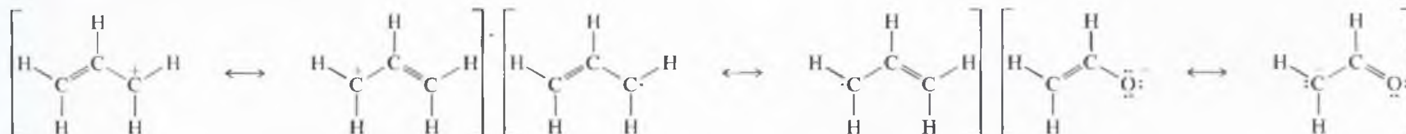
$$\text{velocidad} = k_r[A]^a[B]^b$$

Constante de velocidad: constante k_r de la ecuación de velocidad.
Orden cinético: número o exponente al que se eleva una concentración en la ecuación de velocidad. La ecuación de velocidad anterior es de orden a respecto a la [A] y de orden b respecto a la [B]; el orden total es $(a + b)$.

Efecto inductivo Donación (o sustracción) de densidad electrónica a través de los enlaces sigma. (p. 155)
Energía de activación (E_a) Diferencia de energía entre los reactivos y el estado de transición. Es la cantidad mínima de energía que los reactivos han de tener para que la reacción se produzca. (p. 139)
Energía de disociación de enlace (EDE) Cantidad de energía que se requiere para romper homolíticamente un determinado enlace y obtener radicales libres. (p. 133)

$$A{:}B \longrightarrow A\cdot + B\cdot \qquad \Delta H° = \text{BDE}$$

Energía libre (energía libre de Gibbs: G) Medida de la tendencia de una reacción a ir en el sentido en el que está escrita. Una disminución en energía libre (ΔG negativo es favorable para la reacción. (p. 129) El cambio de energía libre se define como $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$.
Entalpía (contenido calorífico, H) Medida de la energía calorífica de un sistema. En una reacción, el calor absorbido o desprendido se conoce como calor de reacción, $\Delta H°$. Una disminución de entalpía ($\Delta H°$ negativo) es favorable para una reacción. (p. 131)
Endotérmico: absorbe calor ($\Delta H°$ es positivo).
Exotérmico: desprende calor ($\Delta H°$ es negativo).
Entropía (S) Medida del desorden o de la libertad de movimiento molecular. Un incremento de entropía ($\Delta S°$ positivo) es favorable para la reacción. (p. 132)
Equilibrio Estado de un sistema en el que no ocurre ningún cambio; la velocidad de la reacción en un sentido es igual a la velocidad de la reacción en sentido contrario. (p. 129)
Estabilización por resonancia Estabilización debida a la deslocalización de electrones en un sistema de enlaces pi. Los cationes, radicales y aniones a menudo están estabilizados mediante deslocalización por resonancia. (p. 156)



estabilización de cationes, radicales y aniones por resonancia

Estado de transición (complejo activado) Estado de energía más alto entre los reactivos y los productos. Máximo relativo (punto alto) en el diagrama de energía de reacción. (p. 140)
Inhibidor de radicales Compuesto que se añade para prevenir la propagación de reacciones en las reacciones en cadena. En muchos casos, el inhibidor reacciona para formar un radical que es demasiado estable para propagar la reacción en cadena. (p. 153)
Intermedio Molécula o fragmento de una molécula que se forma en una reacción y existe durante una determinada cantidad de tiempo finita antes de que reaccione en el paso siguiente. Un intermedio corresponde a un mínimo relativo (un valle) en el diagrama de energía de reacción. (p. 140)

Reactivo intermedio: especies de vida corta que nunca están presentes en concentraciones altas ya que reaccionan tan rápidamente como se forman. (p. 155)

Mecanismo Descripción de las reacciones por pasos desde los reactivos hasta llegar a los productos, mostrando en qué orden se forman los enlaces y en qué orden se rompen. Los mecanismos deberían incluir las estructuras de todos los intermedios y flechas para mostrar el movimiento de los electrones. (p. 125)
Paso limitante de la velocidad (paso determinante de la velocidad) Etapa más lenta en una reacción de varios pasos. En general, el paso limitante de la velocidad es el paso con el estado de transición de energía más alta. (p. 142)
Postulado de Hammond Relaciona especies (en un diagrama de energía de reacción) que están próximas tanto en energía como en estructura. En una reacción exotérmica, el estado de transición está más próximo a los reactivos, en energía y en estructura. En una reacción endotérmica, el estado de transición está más próximo a los productos, en energía y en estructura. (p. 149)
Radical (radical libre) Especies altamente reactivas en las que uno de los átomos tiene un número impar de electrones. Frecuentemente, un radical contiene un átomo de carbono con tres enlaces y un electrón «impar» (desapareado). (p. 157)
Reacción en cadena Reacción de varios pasos donde el intermedio reactivo que se forma en un paso da lugar a un segundo paso que genera el intermedio que se necesita para el siguiente paso. (p. 125)

Etapa de iniciación: paso preliminar en una reacción en cadena, donde el intermedio reactivo se forma por primera vez.
Etapa de propagación: pasos de una reacción en cadena que se repiten una y otra vez para dar lugar al producto. La consideración de todos los pasos de propagación tendría que dar la reacción total.
Etapa de terminación: cualquier paso donde un intermedio reactivo se consume sin generar ninguna especie radicalaria nueva.

Ruptura heterolítica (ruptura iónica) Ruptura de un enlace de forma que uno de los átomos retiene los dos electrones del enlace. Una ruptura heterolítica forma dos iones (un catión y un anión). (p. 133)



Ruptura homolítica (ruptura radicalaria) Ruptura de un enlace de forma que cada átomo retenga uno de los dos electrones del enlace. Una ruptura homolítica produce dos radicales libres. (p. 133)



Sustitución Reacción en la que un átomo reemplaza a otro, normalmente como sustituyente en un átomo de carbono. (p. 126)
Termodinámica Estudio de los cambios de energía que acompañan a las transformaciones químicas. La termodinámica generalmente tiene relación con sistemas en equilibrio. (p. 129)
Variación de la energía libre de Gibbs estándar ($\Delta G°$) Cambio de energía libre correspondiente a los reactivos y productos en condiciones estándar (sustancias puras en su estado físico más estable) a 25°C y 1 atmósfera de presión. $\Delta G°$ está relacionada con K_{eq} por la ecuación $K_{eq} = e^{-\Delta G°/RT}$. (p. 130)
Velocidad de reacción Cantidad de producto formado o reactivo consumido por unidad de tiempo. (p. 136)

Pautas esenciales para resolver los problemas del Capítulo 4

1. Explicar el mecanismo y las energías de las halogenaciones radicalarias de los alquenos.
2. Principios de la selectividad de la halogenación: predecir de los productos de halogenación de un alcano.
3. Carcular la variación de energía libre a partir de las constantes de equilibrio.
4. Carcular la variación de entalpía a partir de las energías de disociación de enlaces.
5. Determinar el orden de reacción y saber sugerir algún posible mecanismo basándose en la ecuación de velocidad.
6. Utilizar los diagramas de energía para discutir los estados de transición, energías de activación, intermedios y el paso determinante de la velocidad de una reacción de varios pasos.
7. Utilizar el postulado de Hammond para predecir si un estado de transición favorecerá a los reactivos o a los productos.
8. Describir las estructuras de los carbocationes, carbaniones, radicales libres y carbenos, y los factores estructurales que los estabilizan. Diferenciar un electrófilo y un nucleófilo.

Problemas

4.34 Defina y ponga un ejemplo de los vocablos siguientes:

(a) ruptura homolítica **(b)** ruptura heterolítica **(c)** radical libre
(d) carbocatión **(e)** carbanión **(f)** carbeno
(g) ión carbonio **(h)** intermedio **(i)** catalizador
(j) estado de transición **(k)** ecuación de velocidad **(l)** constante de equilibrio
(m) constante de velocidad **(n)** mecanismo de reacción **(o)** reacción en cadena
(p) reacción de sustitución **(q)** energía de activación **(r)** energía de disociación de enlace
(s) paso limitante de velocidad **(t)** postulado de Hammond **(u)** estabilización por resonancia

4.35 Considere el siguiente diagrama de energía de reacción:

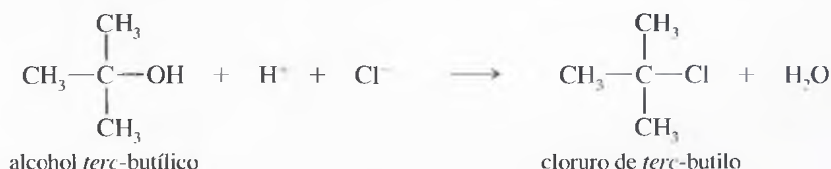


(a) Señale los reactivos y los productos, así como la energía de activación para el primer y el segundo paso.
(b) ¿La reacción total es endotérmica o exotérmica? ¿Cuál es el signo de $\Delta H°$?
(c) ¿Qué puntos de la curva corresponden a intermedios?, ¿cuáles corresponden a estados de transición?
(d) Señale el estado de transición del paso limitante de velocidad. ¿Su estructura favorece a los reactivos, a los productos o a un intermedio?

4.36 Represente el perfil de un diagrama de reacción para una reacción exotérmica de un paso. Señale las partes que representan los reactivos, los productos, el estado de transición, la energía de activación y el calor de reacción.

4.37 Represente el diagrama de energía de reacción para una reacción exotérmica de dos pasos, siendo el segundo paso el limitante de velocidad.

4.38 Cuando se hace reaccionar alcohol *terc*-butílico con HCl concentrado, se obtiene cloruro de *terc*-butilo.



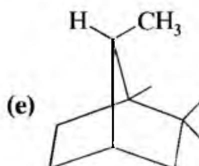
Cuando se duplica la concentración de H^+, la velocidad de reacción se duplica. Cuando la concentración de alcohol *terc*-butílico se triplica, la velocidad de reacción se triplica. No obstante, cuando la concentración de ión cloruro se cuadruplica, la velocidad de reacción no cambia. Escriba la ecuación de velocidad para esta reacción.

4.39 Nombre cada átomo de hidrógeno de los compuestos siguientes como primario (1°), secundario (2°) o terciario (3°):

(a) $CH_3CH_2CH(CH_3)_2$ **(b)** $(CH_3)_3CCH_2C(CH_3)_3$



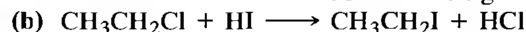
(c) **(d)** **(e)**



4.40 Utilice las energías de disociación de enlace (Tabla 4.2, p. 134) para calcular el valor de $\Delta H°$ de las reacciones siguientes:

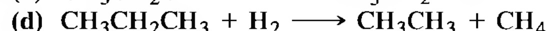
(a) $CH_3—CH_3 + I_2 \longrightarrow CH_3CH_2I + HI$

(b) $CH_3CH_2Cl + HI \longrightarrow CH_3CH_2I + HCl$

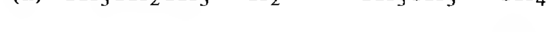


(c) $(CH_3)_3C—OH + HCl \longrightarrow (CH_3)_3C—Cl + H_2O$

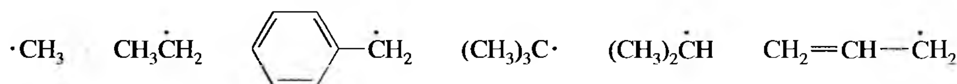
(d) $CH_3CH_2CH_3 + H_2 \longrightarrow CH_3CH_3 + CH_4$



(e) $CH_3CH_2OH + HBr \longrightarrow CH_3CH_2—Br + H_2O$



4.41 Utilice la información de la Tabla 4.2 (p. 134) para colocar los radicales siguientes por orden decreciente de estabilidad:



4.42 Para cada uno de los siguientes alcanos:

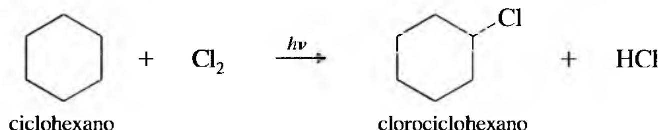
(1) Represente todos los posibles derivados monoclorados.

(2) Determine si la cloración radicalaria sería un buen método para obtener cualquiera de estos derivados monoclorados.

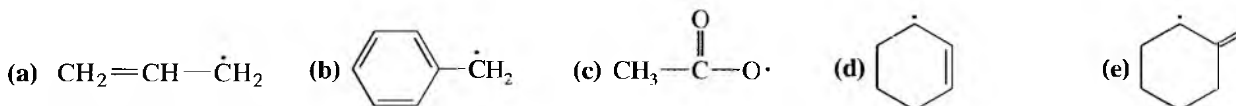
(a) ciclopentano **(b)** metilciclopentano

(c) 2,3-dimetilbutano **(d)** 2,2,3,3-tetrametilbutano

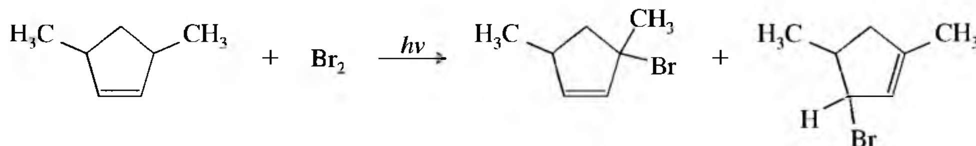
4.43 Escriba un mecanismo para la reacción iniciada por la luz del ciclohexano con cloro para obtener clorociclohexano. Describa los pasos de iniciación y de propagación.



4.44 Represente las estructuras de resonancia importantes de los siguientes radicales libres:



***4.45** En presencia de una pequeña cantidad de bromo, se observa la siguiente reacción promovida por la luz:



(a) Escriba un mecanismo para esta reacción. Este mecanismo debería explicar cómo se forman los dos productos. *Sugerencia*: observe qué átomo de hidrógeno se pierde en cada uno de los dos productos.

(b) Explique por qué sólo se han sustituido estos átomos de hidrógeno en lugar de otros átomos de hidrógeno de la sustancia inicial.

4.46 Prediga, para cada compuesto, el producto mayoritario de la bromación radicalaria. Recuerde que la bromación es altamente selectiva y que sólo se formará el radical más estable.

(a) ciclohexano **(b)** metilciclopentano **(c)** 2,2,3-trimetilbutano

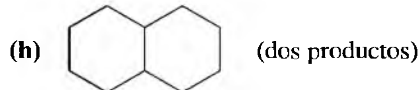
(d) decalina **(e)** 3-metiloctano **(f)** hexano

(g)



etilbenzeno

(h)



(dos productos)

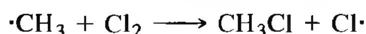
4.47 Cuando se mezcla 1 mol de metano con 1 mol de cloro y la mezcla es irradiada con luz, tiene lugar una reacción de cloración. Los productos que se obtienen están formados por cantidades significativas de di-, tri- y tetraclorometano.

(a) Explique por qué se forma una mezcla de productos a partir de esa mezcla estequiométrica de reactivos y proponga mecanismos para la formación de esos compuestos de clorometano.

(b) ¿Cómo se tendría que realizar la reacción para obtener una buena conversión de metano en CH_3Cl?, ¿y de metano en CCl_4?

4.48 La cloración del pentano da lugar a una mezcla de tres productos monoclorados.
(a) Represente sus estructuras.
(b) Prediga la proporción en que se formarán esos productos monoclorados. Recuerde que un átomo de cloro abstrae un hidrógeno secundario unas 4.5 veces más rápido que un hidrógeno primario.

4.49 (a) Represente la estructura del estado de transición para el segundo paso de propagación en la cloración del metano.

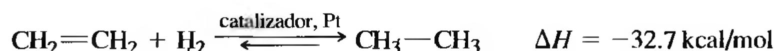


Ponga cuidado al mostrar si el estado de transición favorece a los productos o a los reactivos, y diga cuál de los dos enlaces parciales es más fuerte.
(b) Haga lo mismo para el segundo paso de propagación en la bromación del metano.

4.50 Los peróxidos con frecuencia se añaden a reacciones radicalarias como iniciadores, ya que el enlace oxígeno-oxígeno se rompe homolíticamente con bastante facilidad; por ejemplo, la energía de disociación del enlace O—O en el peróxido de hidrógeno (H—O—O—H) sólo vale 51 kcal/mol (213 kJ/mol). Escriba un mecanismo para la reacción del ciclopentano con cloro iniciada por el peróxido de hidrógeno.

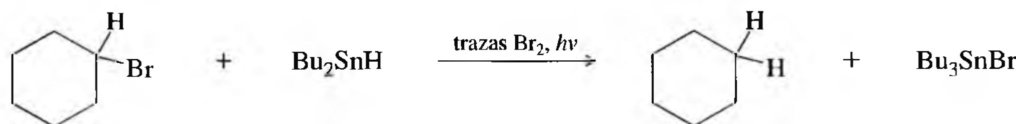
4.51 Cuando el diclorometano se trata con NaOH, se genera un intermedio que reacciona igual que un carbeno. Represente la estructura de este intermedio reactivo y escriba un mecanismo para su formación.

***4.52** Cuando el eteno se trata en un calorímetro con H_2 y con Pt como catalizador, se encuentra que el calor de reacción es de −32.7 kcal/mol (−137 kJ/mol) y la conversión es completa. Cuando la reacción se realiza a 1 400 K, se produce un equilibrio con una $K_{eq} = 1$. Calcule el valor de ΔS para esta reacción.



***4.53** Cuando se añade una pequeña cantidad de yodo a una mezcla de cloro y metano, se evita que ocurra la cloración. No obstante, el yodo es un *inhibidor radicalario* para esta reacción. Calcule los valores de $\Delta H°$ para las posibles reacciones del yodo con las especies presentes en la cloración del metano y utilice estos valores para explicar por qué el yodo inhibe la reacción (la energía de disociación del enlace I—Cl es de 50 kcal/mol o 211 kJ/mol).

***4.54** El hidruro de tributilestaño (IV) se utiliza en síntesis para reducir los haluros de alquilo sustituyendo un átomo de halógeno por hidrógeno. Los iniciadores radicalarios promueven esta reacción, y los inhibidores radicalarios la frenan o la paran. Proponga un mecanismo para la siguiente reacción:



Las energías de disociación de enlace siguientes le pueden ser de utilidad:

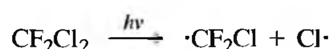
H 95 kcal/mol

Br 68 kcal/mol

Br—Br	46 kcal/mol
H—Br	88 kcal/mol
Bu_3Sn—H	74 kcal/mol
Bu_3Sn—Br	132 kcal/mol

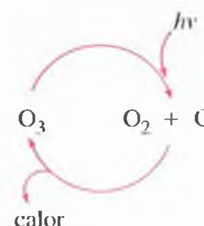
(a) Proponga pasos de iniciación y propagación para esta reacción.
(b) Calcule los valores de ΔH de los pasos propuestos para mostrar que son energéticamente factibles.
(*Sugerencia*: el uso de trazas de Br_2 y luz sugiere que el bromo sólo actúa como un iniciador, para crear radicales Br·. A continuación decida qué átomo de las sustancias iniciales puede ser abstraído, de forma más favorable, por el radical Br·; eso completaría la iniciación. Decida qué pasos de propagación están favorecidos energéticamente para que esta reacción se lleve a cabo.)

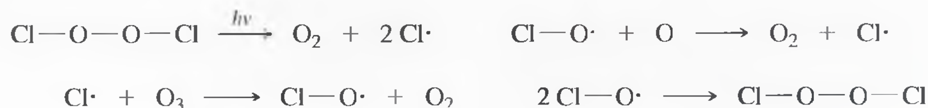
***4.55** La estratosfera, en ausencia de contaminación, contiene una concentración baja de ozono (O_3) que absorbe la radiación ultravioleta (UV) potencialmente peligrosa. Los refrigerantes clorofluorocarbonados, como el Freón 12® (CF_2Cl_2), son estables en la atmósfera más baja (troposfera), pero en la estratosfera absorben radiación UV de alta energía y generan radicales cloro:



La presencia de un número pequeño de radicales cloro hace que la concentración de ozono disminuya de forma drástica. Las reacciones siguientes son todas exotérmicas (excepto la que requiere luz) y sus constantes de velocidad son altas.

Proponga dos mecanismos para explicar por qué un número pequeño de radicales cloro pueden destruir gran cantidad de moléculas de ozono. ¿Cuál de los dos mecanismos es más probable cuando la concentración de los átomos de cloro es muy pequeña?





*4.56 El deuterio (D) es un isótopo del hidrógeno de número másico 2, con un protón y un neutrón en su núcleo. La química del deuterio es casi idéntica a la química del hidrógeno, excepto en que el enlace C—D es ligeramente más fuerte que el enlace C—H en 1.2 kcal/mol (5.0 kJ/mol.) Las velocidades de reacción tienden a ser más lentas si un enlace C—D (en lugar de un enlace C—H) se rompe en un paso limitante de la velocidad de reacción.

Este efecto, llamado *efecto isotópico cinético*, se aprecia claramente en la cloración del metano. El metano experimenta una cloración radicalaria doce veces más rápida que el tetradeuteriometano (CD_4).





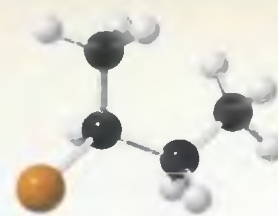
(a) Represente el estado de transición para el paso limitante de velocidad de cada una de estas reacciones, mostrando cómo se rompe un enlace con el hidrógeno o con el deuterio en este paso.

(b) La monocloración del deuterioetano (C_2H_5D) da lugar a una mezcla que contiene el 93% de C_2H_4DCl y el 7% de C_2H_5Cl. Calcule las velocidades relativas de la abstracción del hidrógeno o del deuterio en esta cloración.

(c) Considere los factores termodinámicos de la cloración del metano y la cloración del etano, y utilice el postulado de Hammond para explicar por qué una de estas reacciones tiene un efecto isotópico mucho mayor que la otra.

CAPÍTULO 5

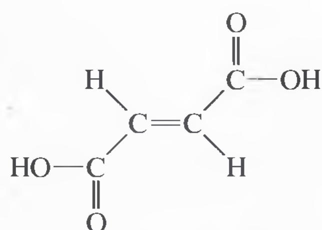
Esteroquímica



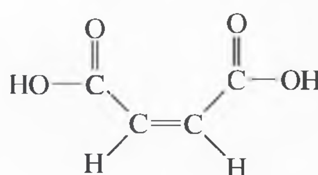
5.1 Introducción

La **estereoquímica** es el estudio de las moléculas en tres dimensiones. Nadie puede entender la química orgánica, la bioquímica o la biología sin hacer uso de la estereoquímica. Los sistemas biológicos son muy selectivos y a menudo discriminan moléculas con diferencias estereoquímicas muy pequeñas. En la Sección 2.8 ya se estudió que los isómeros se clasifican en dos tipos: isómeros constitucionales y estereoisómeros. Los **isómeros constitucionales** difieren en su secuencia de enlaces ya que sus átomos están conectados de forma diferente. Los **estereoisómeros** tienen la misma secuencia de enlaces, pero difieren en la orientación de algunos de sus átomos en el espacio.

Podría parecer que las diferencias en la orientación espacial no son importantes, pero los estereoisómeros con frecuencia presentan diferencias considerables en sus propiedades físicas, químicas y biológicas. Por ejemplo, los isómeros *cis* y *trans* del ácido butenodioico son un tipo especial de estereoisómeros conocidos como *isómeros cis-trans* (o *isómeros geométricos*), la fórmula de los dos compuestos es HOOC—CH=CH—COOH, pero difieren en la forma en que están colocados los átomos en el espacio; el isómero *cis* se conoce como *ácido maleico*, y el isómero *trans* como *ácido fumárico*. El ácido fumárico es un intermedio metabólico esencial tanto en las plantas como en los animales, pero el ácido maleico es tóxico e irrita los tejidos.

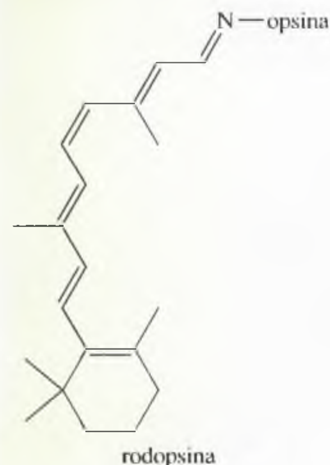


ácido fumárico, pf = 287°C
metabolito esencial



ácido maleico, pf = 138°C
irritante y tóxico

La rodopsina, un pigmento de la visión que se encuentra en los ojos y que nos permite ver por la noche, posee un doble enlace que cambia de configuración y se convierte del isómero *cis* al isómero *trans* cuando la luz incide en el ojo. Como resultado, un impulso nervioso viaja hacia el cerebro y permite veamos la fuente de luz.



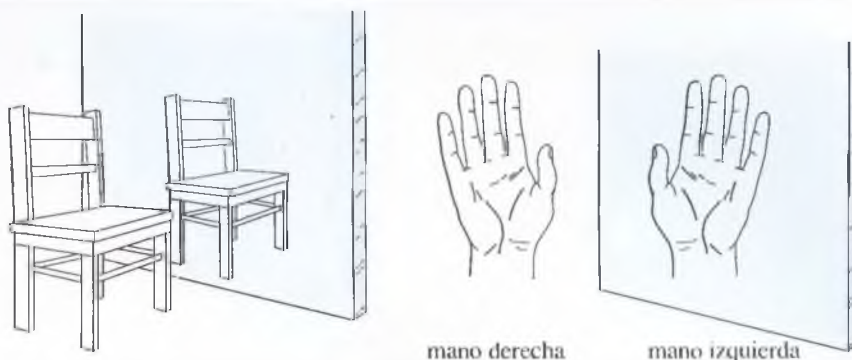
rodopsina

El descubrimiento de la estereoquímica tuvo una gran influencia en el desarrollo de la teoría estructural en la química orgánica. La estereoquímica permitió explicar por qué existían varios tipos de isómeros dependiendo de la orientación espacial de los átomos, para una misma conectividad, e hizo que los científicos propusieran una geometría tetraédrica para el átomo de carbono. En este capítulo se estudiarán las estructuras en tres dimensiones de las moléculas para poder entender su relación estereoquímica; se hará una comparación de los diferentes tipos de estereoisómeros y se estudiarán formas de diferenciarlos. En capítulos posteriores se estudiará la importancia que tiene la estereoquímica en las propiedades y en las reacciones de los compuestos orgánicos.

5.2 Quiralidad

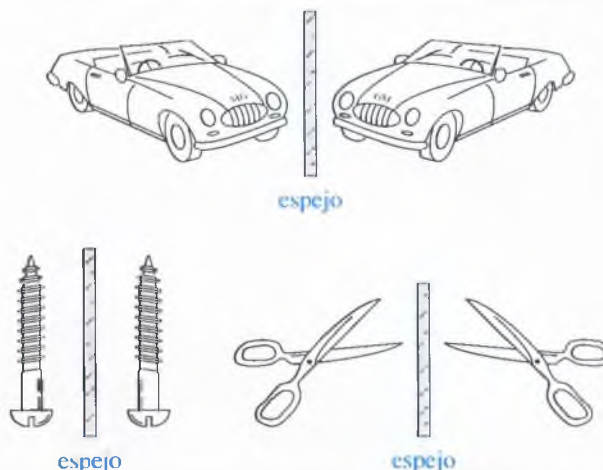
¿Qué diferencia hay entre su mano izquierda y su mano derecha? Parecen iguales, a pesar de que el guante de la mano izquierda no encaja en la mano derecha. Esto ocurre también con los pies. Parecen idénticos, pero el zapato izquierdo no se puede poner en el pie derecho. La relación que hay entre las dos manos y entre los dos pies es que son imágenes especulares no superponibles (no son idénticos). A los compuestos que tienen estas propiedades se les conoce como **quirales**, término que deriva de la palabra griega *cheir*, que significa «mano».

Se puede decir si un objeto es quiral mirando su imagen en un espejo (Figura 5.1). Cada objeto tiene una imagen especular, *pero un objeto quiral tiene una imagen especular que es diferente de la del objeto original*. Por ejemplo, una silla, una cuchara y un vaso con agua tienen la misma imagen especular que el objeto original; a estos objetos se les denomina **aquirales**, es decir, «no quirales». La imagen especular de una mano es diferente. Si la mano original fuese la mano derecha, la imagen especular sería como la mano izquierda.



▶ **Figura 5.1**
Utilice un espejo para comprobar la quiralidad. Un objeto es quiral si su imagen especular es diferente de la del objeto original.

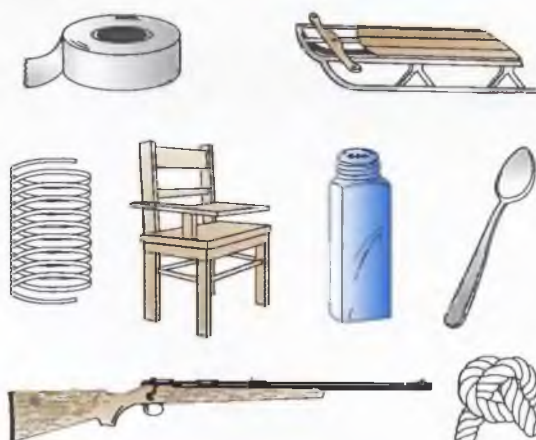
Además de los zapatos y de los guantes, hay muchos objetos quirales (Figura 5.2). ¿Qué diferencia hay entre un coche inglés y uno americano? El coche inglés tiene el volante situado a la derecha, mientras que el coche americano tiene el volante situado a la izquierda. Como una primera aproximación, el coche inglés y el americano son imágenes especulares no superponibles. Muchos tornillos tienen la rosca hacia la derecha y se han de girar en el sentido de las agujas del reloj para apretarlos. La imagen especular de los tornillos anteriores es la de los tornillos que tienen la rosca hacia la izquierda y giran en sentido contrario al de las agujas del reloj cuando se aprietan. Las personas que sean zurdas se darán cuenta de que las tijeras son quirales. La mayoría de las tijeras están hechas para usarlas con la mano derecha; si se utilizan con la mano izquierda, es más difícil que corten.



▶ **Figura 5.2**
Objetos quirales comunes. Muchos objetos se fabrican en dos versiones: para la «mano izquierda» y para la «mano derecha».

PROBLEMA 5.1

Determine si los siguientes objetos son quirales o aquirales.



5.2A Quiralidad y enantiomería en las moléculas orgánicas

De forma similar a otros objetos, las moléculas pueden ser quirales o aquirales. Por ejemplo, considere los dos isómeros geométricos del 1,2-diclorociclopentano (Figura 5.3). El isómero *cis* es aquiral, ya que su imagen especular es superponible con la molécula original. Se dice que dos moléculas son **superponibles** si se pueden poner una encima de la otra y la posición tridimensional de cada átomo de la molécula coincide con el átomo equivalente de la otra molécula. Para representar la imagen especular de la otra molécula, se dibuja la misma estructura con la parte izquierda y derecha intercambiadas. Las direcciones arriba-abajo y frontal-lateral no se cambian. Estas dos estructuras especulares son idénticas (superponibles) y el *cis*-1,2-diclorociclopentano es aquiral.

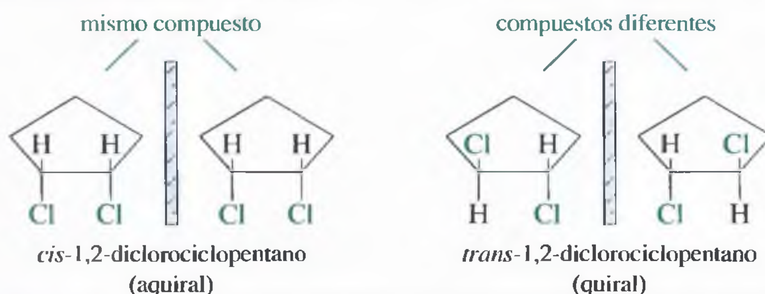
El *trans*-1,2-diclorociclopentano posee dos estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles. Haga los modelos de estos isómeros para comprobar que son diferentes a pesar de que se giren y se les dé la vuelta. Las moléculas que son imágenes especulares no superponibles se conocen como **enantiómeros**. Un compuesto quiral siempre tiene un enantiómero (imagen especular no superponible). Un compuesto aquiral siempre tiene una imagen especular que es igual que la molécula original (superponible). A continuación se definirán estos términos.

Enantiómeros: isómeros que son imágenes especulares. Pares de compuestos que son imágenes especulares no superponibles.

Quiral: propiedad de disimetría de una molécula (similar a la de la mano) que le permite poseer un enantiómero.

Aquiral: propiedad de simetría de una molécula, tal que la hace idéntica a su imagen especular; no quiral.

Cualquier compuesto quiral tiene un enantiómero. Cualquier compuesto aquiral no puede tener un enantiómero.



◀ **Figura 5.3**
Estereoisómeros del 1,2-diclorociclopentano. El isómero *cis* es aquiral y no tiene enantiómeros. El isómero *trans* es quiral y puede existir en dos formas enantioméricas no superponibles.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

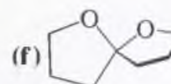
La estereoquímica es un tema difícil para muchos estudiantes. Utilice sus modelos para que le ayuden a visualizar la relación espacial entre las estructuras. Una vez que se tiene experiencia trabajando con estas relaciones tridimensionales, se puede ser capaz de visualizarlas sin utilizar los modelos moleculares.

PROBLEMA 5.2

Construya un modelo y represente la estructura tridimensional para cada compuesto. A continuación represente la imagen especular de la estructura original y determine si la imagen especular es el mismo compuesto. Nombre cada estructura como quiral o aquiral, y represente y asocie los pares de enantiómeros.

(a) *cis*-1,2-dimetilciclobutano
(b) *trans*-1,2-dimetilciclobutano
(c) *cis*- y *trans*-1,3-dimetilciclobutano
(d) 2-bromobutano

(e) 

(f) 

5.2B Átomos de carbono asimétricos, centros quirales y estereocentros

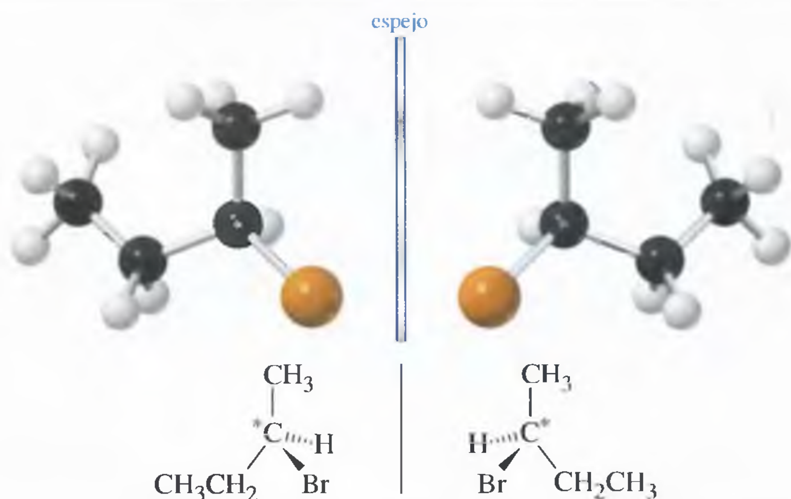
La estructura tridimensional del 2-bromobutano en la Figura 5.4 muestra que el 2-bromobutano no es una imagen especular superponible. Esta sencilla molécula es quiral y existe como dos enantiómeros diferentes. ¿Qué hace que una molécula sea quiral? Lo más frecuente (pero no lo único) que conduce a la quiralidad es que un átomo de carbono esté enlazado a cuatro grupos diferentes. Ese átomo de carbono se conoce como **átomo de carbono asimétrico** o **átomo de carbono quiral,** y a menudo se resalta con un asterisco (*). El átomo de carbono 2 del 2-bromobutano está enlazado a un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo, un grupo metilo y un grupo etilo; es un átomo de carbono asimétrico y es responsable de la quiralidad del 2-bromobutano.

Un átomo de carbono asimétrico es el ejemplo más frecuente de **centro quiral**, término de la IUPAC para cualquier átomo que soporta varios ligandos en una disposición espacial tal que tiene imágenes especulares no superponibles. Los centros quirales pertenecen a un grupo más amplio que se conoce como estereocentros. Un **estereocentro** (o **átomo estereogénico**) es cualquier átomo en el que el intercambio de dos grupos da lugar a un estereoisómero[1]. Los carbonos asimétricos y los átomos de carbono con dobles enlaces de los isómeros *cis-trans* son los dos orígenes más comunes de la estereoisomería. En la Figura 5.5 se incluyen de forma comparativa estas definiciones.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

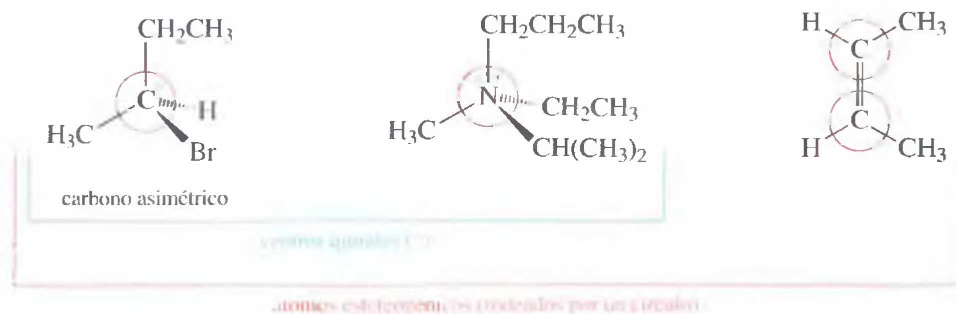
Cada objeto tiene su imagen especular. ¿La imagen especular es igual o diferente?
Si es diferente: el objeto es quiral.
Si es igual: el objeto es aquiral.

Construya un modelo de un átomo de carbono asimétrico, enlazado a cuatro átomos con diferente color. Construya también su imagen especular e intente superponer los dos modelos (Figura 5.6). Aunque los modelos se giren o se les dé la vuelta, nunca serán exactamente iguales.

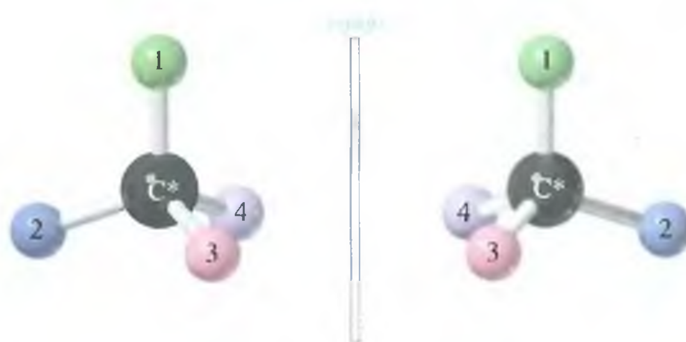


▶ **Figura 5.4**
El 2-bromobutano es quiral debido a que tiene un átomo de carbono asimétrico (átomo de carbono quiral), marcado con un asterisco (*).

[1] El término *estereocentro* (*átomo estereogénico*) no aparece definido de forma consistente en la literatura científica. La definición original de Mislow se da arriba. Algunos textos lo definen simplemente como sinónimo de *carbono asimétrico* (*carbono quiral*) o de *centro quiral*.



◀ **Figura 5.5**
Los átomos de carbono asimétricos son ejemplos de centros quirales, los cuales son ejemplos de átomos estereogénicos.

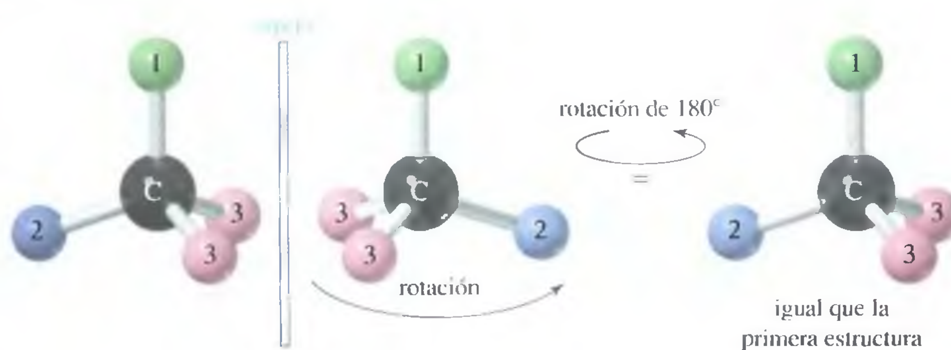


◀ **Figura 5.6**
Enantiómeros de un átomo de carbono asimétrico. Las dos imágenes especulares no son superponibles.

No obstante, si dos grupos unidos a un átomo de carbono son iguales, normalmente esta disposición no da lugar a una molécula quiral. La Figura 5.7 muestra la imagen especular de una estructura tetraédrica con sólo tres grupos diferentes; dos de los cuatro grupos son iguales. Si la estructura de la derecha se gira 180°, se puede superponer sobre la estructura de la izquierda.

Llegados a este punto se podría hacer una generalización de estos conceptos, pero hay que tener en cuenta que la prueba concluyente sobre la quiralidad consiste en que la imagen especular de la molécula sea superponible (idéntica) o no:

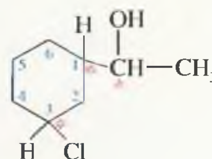
1. Si un compuesto no tiene algún átomo de carbono asimétrico, generalmente es aquiral (aunque existen compuestos quirales sin estereocentros).
2. Si un compuesto tiene un solo átomo de carbono asimétrico, es quiral.
3. Si un compuesto tiene más de un átomo de carbono asimétrico, puede o no ser quiral, dependiendo de los elementos de simetría que posea su molécula (se verán ejemplos en la Sección 5.12).



◀ **Figura 5.7**
Un átomo de carbono enlazado sólo a tres grupos diferentes no es quiral.

PROBLEMA RESUELTO 5.1

Explique por qué los átomos de carbono de la siguiente estructura, marcados con un asterisco (*), son asimétricos.



SOLUCIÓN

Hay tres carbonos asimétricos, marcados con un asterisco rojo.

(1) El carbono (CHOH) de la cadena lateral es asimétrico. Sus cuatro sustituyentes son el anillo, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo y un grupo metilo.

(2) El átomo de carbono C1 del anillo es asimétrico. Sus cuatro sustituyentes son la cadena lateral, un átomo de hidrógeno, la parte del anillo más próxima al átomo de cloro ($—CH_2—CHCl—$) y la parte del anillo más alejada del átomo de cloro ($—CH_2—CH_2—CH_2—CHCl—$).

(3) El carbono del anillo que soporta el átomo de cloro es asimétrico. Sus cuatro sustituyentes son el átomo de cloro, un átomo de hidrógeno, la parte del anillo más próxima a la cadena lateral y la parte del anillo más alejada de la cadena lateral.

Observe que esos grupos deben ser diferentes en cualquier circunstancia. Por ejemplo, el carbono del anillo que soporta el átomo de cloro es asimétrico incluso aunque dos de los sustituyentes en el anillo sean grupos $—CH_2—$. Esas dos partes del anillo son diferentes porque una está más próxima a la cadena lateral y la otra está más lejos. Se debe considerar la estructura *completa* del grupo.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

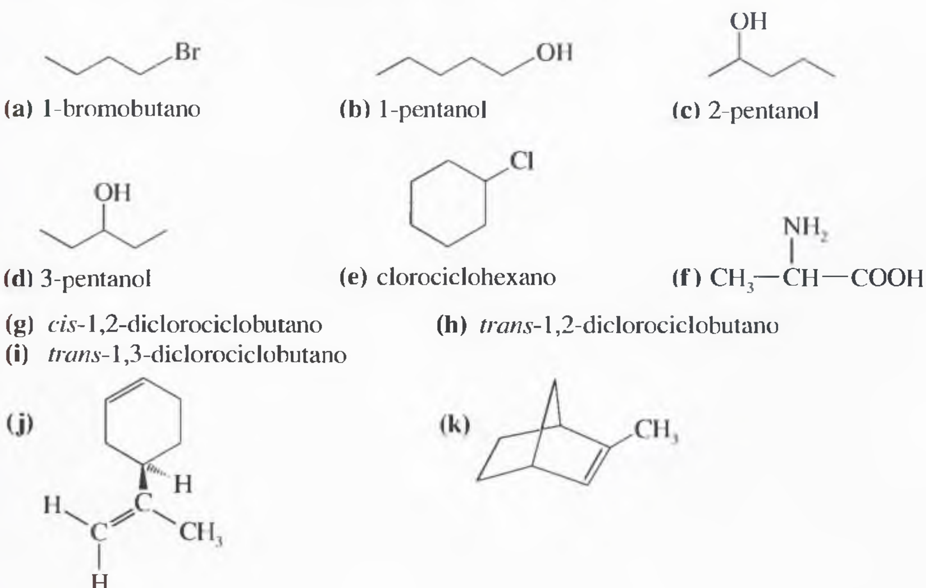
Para representar la imagen especular de una estructura, se ha de conservar la parte de la estructura que va de arriba hacia abajo y la que va desde el frente a la parte trasera, tal como están en la estructura original, pero se ha de invertir la parte izquierda y la parte derecha.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Para ver si un átomo de carbono que forma parte de un anillo es asimétrico, se ha de mirar si hay alguna diferencia según se va recorriendo el anillo en un sentido u otro. Si la hay, los dos enlaces de ese carbono con los átomos vecinos dentro del ciclo constituyen grupos distintos.

PROBLEMA 5.3

Represente una estructura tridimensional para cada compuesto y ponga un asterisco a los átomos de carbono asimétricos. Represente la imagen especular para cada estructura y diga si ha representado un par de enantiómeros o la misma molécula por duplicado. Construya los modelos moleculares de las estructuras en las que haya encontrado dificultad.

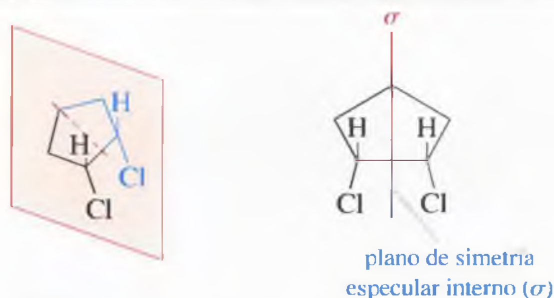


PROBLEMA 5.4

Para cada uno de los centros estereogénicos (rodeados por un círculo) de la Figura 5.5:

(a) Represente el compuesto con dos de los grupos del centro estereogénico intercambiados.

(b) Explique la relación que hay entre el nuevo compuesto y el original.



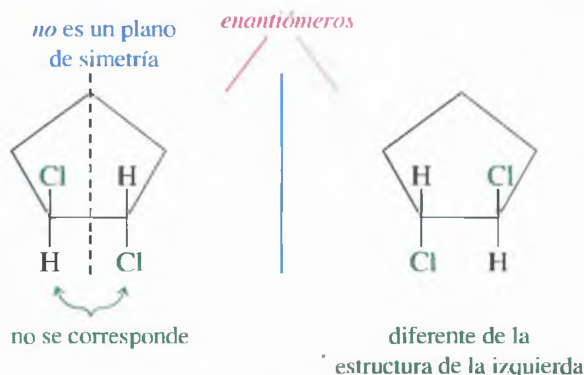
◀ **Figura 5.8**
El *cis*-1,2-diclorociclopentano tiene un plano de simetría especular. Cualquier compuesto con un plano de simetría especular interno *no puede* ser quiral.

5.2C Planos de simetría especular

En la Figura 5.3 se vio que el *cis*-1,2-diclorociclopentano es aquiral. Se encontró que su imagen especular era idéntica a la molécula original. La Figura 5.8 muestra una de las formas de ver que una molécula no es quiral.

Si se dibuja una línea hacia abajo en la mitad del *cis*-1,2-diclorociclopentano, que pase por un átomo de carbono y entre dos átomos de hidrógeno, la parte de la molécula que queda a la derecha de la línea es la imagen especular de la parte que queda a la izquierda. Este tipo de simetría se conoce como **simetría especular interna** y el plano de simetría a veces se simboliza con la letra griega sigma (σ). Como el lado derecho de la molécula es la reflexión del lado izquierdo, la imagen especular de la molécula es la misma que la molécula original.

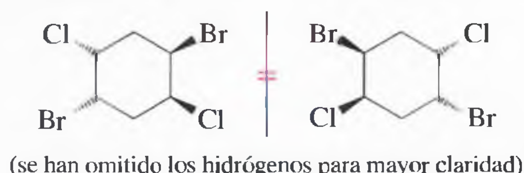
A continuación se puede observar que el isómero quiral del *trans*-1,2-diclorociclopentano no tiene plano de simetría especular. Los átomos de cloro no se reflejan uno en otro a través de un hipotético plano especular. Uno de ellos está dirigido hacia arriba y el otro hacia abajo.



De todo lo anterior y de otros ejemplos, se puede generalizar y proponer el siguiente principio:

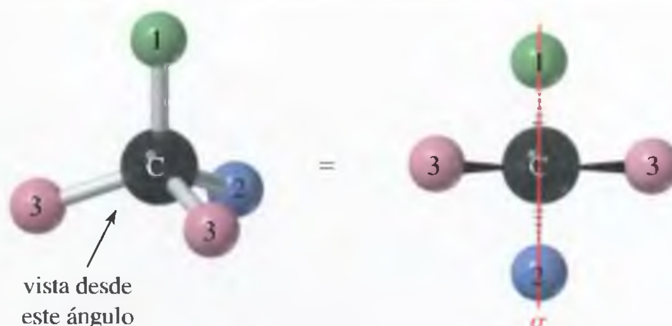
> Cualquier molécula que tenga un plano de simetría especular interno no puede ser quiral, incluso aunque contenga átomos de carbono asimétricos.

No obstante, la proposición recíproca no es cierta. Cuando no se puede encontrar un plano de simetría especular, ello no necesariamente quiere decir que la molécula sea quiral. El ejemplo siguiente no tiene plano de simetría especular interno, pero la imagen especular es superponible con la molécula original[2]. Sería conveniente que se construyesen modelos para mostrar que estas dos imágenes especulares son dos representaciones del mismo compuesto.



(se han omitido los hidrógenos para mayor claridad)

[2] *Nota de los traductores:* en este caso concreto la molécula, a pesar de tener cuatro carbonos asimétricos y carecer de plano de simetría, sin embargo, no es quiral porque posee un centro de simetría.



▶ **Figura 5.9**
Un átomo de carbono con dos sustituyentes idénticos (sólo tres sustituyentes diferentes) normalmente tiene un plano de simetría especular interno. La estructura no es quiral.

Haciendo uso de lo que se conoce como planos de simetría especulares, se puede ver por qué un átomo de carbono quiral (asimétrico) es especial. La Figura 5.4 mostraba que un carbono asimétrico tiene una imagen especular no superponible con la estructura original; sin embargo, si un átomo de carbono sólo tiene tres clases diferentes de sustituyentes, tiene un plano especular interno de simetría (Figura 5.9), por lo tanto, no puede contribuir a la quiralidad en una molécula.

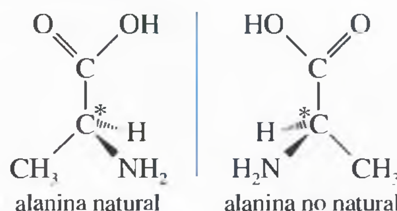
PROBLEMA 5.5

Determine, para cada compuesto, si la molécula tiene un plano especular interno de simetría. En el caso de que lo tenga, represente el plano especular de la molécula en tres dimensiones. Si la molécula no tiene plano especular interno, determine si la estructura es quiral o no.

(a) metano
(b) *cis*-1,2-dibromociclobutano
(c) *trans*-1,2-dibromociclobutano
(d) 1,2-dicloropropano
(e) gliceraldehído, $HOCH_2—CH(OH)—CHO$
(f) (estructura bicíclica)
(g) (ciclohexano con CH_3 y $CH(CH_3)_2$)
(h) $CH_3—CH(NH_2)—COOH$ alanina

5.3 Nomenclatura (*R*) y (*S*) de átomos de carbono asimétricos

La alanina (*véase* Problema 5.5h) es uno de los aminoácidos que se encuentra con más frecuencia en las proteínas más habituales. La alanina tiene un átomo de carbono asimétrico y existe en dos formas enantioméricas.

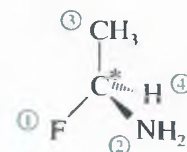


Estas imágenes especulares son diferentes y esta diferencia queda reflejada en su bioquímica. Sólo el enantiómero de la izquierda puede ser metabolizado por un enzima; el de la derecha no es reconocido por el enzima como un aminoácido útil. No obstante, el nombre de los dos es alanina o ácido 2-aminopropanoico, según las normas de la IUPAC. Se necesita, pues, una forma simple de distinguir ambos enantiómetros y de nombrar a cada uno de ellos de forma inequívoca.

La nomenclatura de **Cahn-Ingold-Prelog** es el sistema que se acepta más ampliamente para nombrar las configuraciones de los centros quirales. A cada átomo de carbono asimétrico se le asigna la letra (*R*) o (*S*) basándose en su configuración tridimensional. Para determinar la notación *R* o *S* se sigue un proceso de dos pasos que asigna «prioridades» a los cuatro sustituyentes del átomo asimétrico y posteriormente se nombra a éste basándose en las posiciones relativas de esos sustituyentes. A continuación se explica el procedimiento:

1. Se asigna una «prioridad» a cada grupo enlazado al carbono asimétrico. Se habla de grupo 1 cuando tiene la prioridad más alta, la siguiente es el grupo 2, la tercera el grupo 3 y el que tiene prioridad más baja, grupo 4.

(a) Observe el primer átomo del grupo —el átomo enlazado directamente al carbono asimétrico—. Los átomos con los números atómicos más altos tienen las prioridades más altas. Por ejemplo. si los cuatro grupos enlazados a un átomo de carbono asimétrico fuesen H, CH_3, NH_2 y F, el átomo de fluor (número atómico 9) tendría la prioridad más alta, seguido del átomo de nitrógeno del grupo NH_2 (número atómico 7), a continuación el átomo de carbono del grupo metilo (número atómico 6) y, por último, el átomo de hidrógeno. Observe que solamente se mira el número atómico del átomo que va unido directamente al carbono asimétrico, no al grupo completo.



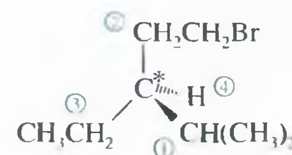
Si hay diferentes isótopos del mismo elemento, los isótopos más pesados tienen prioridades más altas. Por ejemplo, el tritio (^3H) tiene una prioridad más alta que el deuterio (^2H), seguido del protio o isótopo más abundante del hidrógeno (^1H).

Ejemplos de prioridad para átomos enlazados a un carbono asimétrico

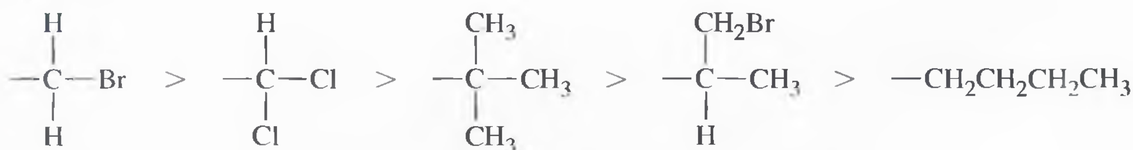


$$I > Br > Cl > S > F > O > N > {}^{13}C > {}^{12}C > Li > {}^{3}H > {}^{2}H > {}^{1}H$$

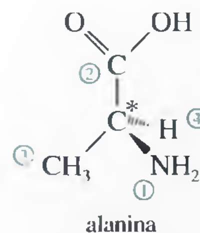
(b) En el caso de que los átomos sean iguales, se consideran los átomos que le siguen en la cadena para decidir la prioridad. Por ejemplo, al isopropilo, $-CH(CH_3)_2$, se le asigna una prioridad más alta que al etilo, $-CH_2CH_3$. El primer átomo de carbono del grupo etilo está enlazado a dos hidrógenos y a un carbono, mientras que el primer carbono del grupo isopropilo está enlazado a dos carbonos y a un hidrógeno. Un grupo etilo y un $-CH_2CH_2Br$ tienen idénticos los primeros y los segundos átomos. pero el átomo de bromo en la tercera posición hace que el grupo $-CH_2CH_2Br$ tenga una prioridad más alta que el $-CH_2CH_3$. Un átomo de prioridad alta tiene prioridad sobre un átomo de prioridad más baja.



Ejemplos

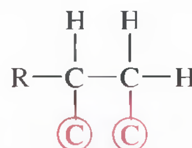


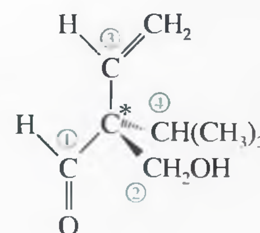
(c) Los dobles y los triples enlaces se tratan como si éstos formasen enlaces con los mismos átomos por separado. Para entender esto, imagine que cada enlace pi se rompe y los átomos de cada enlace se duplican. Note que cuando se rompe un enlace, siempre se añaden *dos* átomos imaginarios. A este convencionalismo se le denomina *duplicar un doble enlace* y *triplicar un triple enlace,* respectivamente.

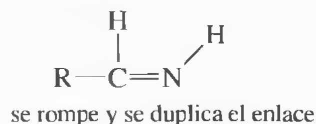

alanina


se rompe y se duplica el enlace

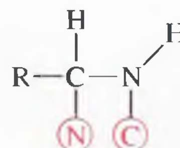
se transforma en

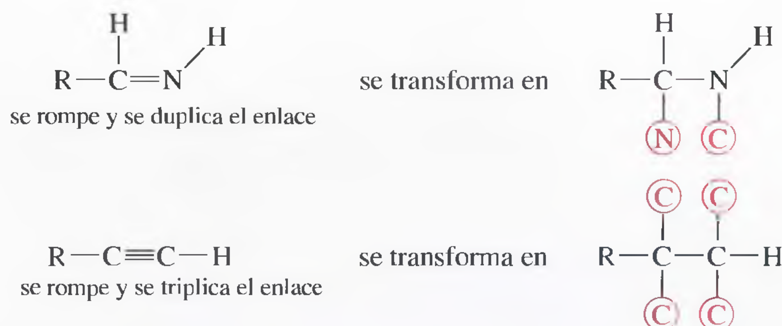




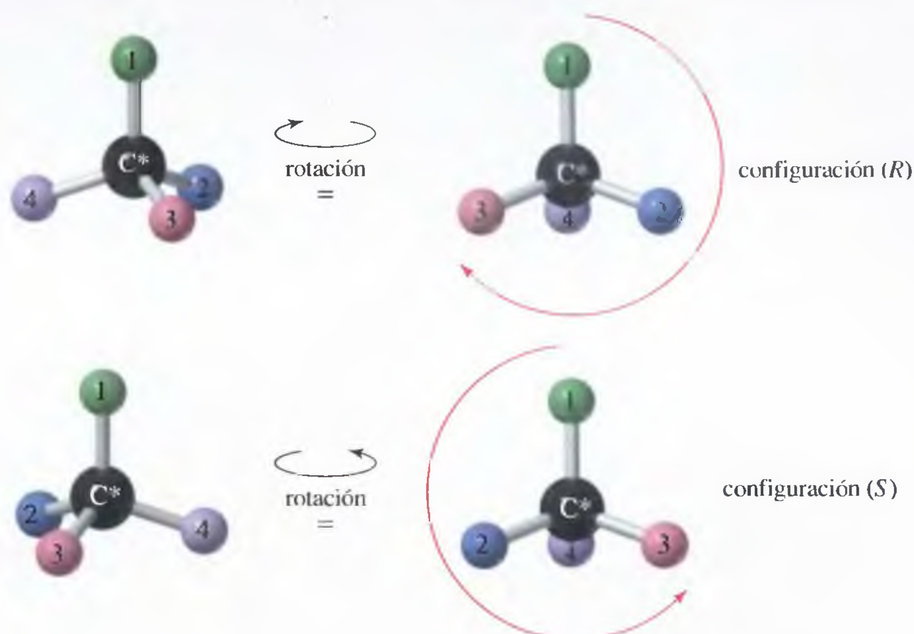

se rompe y se duplica el enlace

se transforma en





2. Utilizando una representación tridimensional o un modelo molecular, ponga el grupo de prioridad 4 en la parte de atrás y observe la molécula a lo largo del enlace del carbono asimétrico hacia el grupo de prioridad 4. Dibuje una flecha desde el grupo de prioridad 1, a través del segundo, hacia el tercero. Si la flecha va en el sentido de las agujas del reloj, el átomo de carbono asimétrico se conoce como (*R*) (del latín, *rectus*, «a la derecha»); si la flecha va en sentido contrario al de las agujas del reloj, el átomo de carbono quiral se conoce como (*S*) (del latín, *sinister*, «izquierda»).

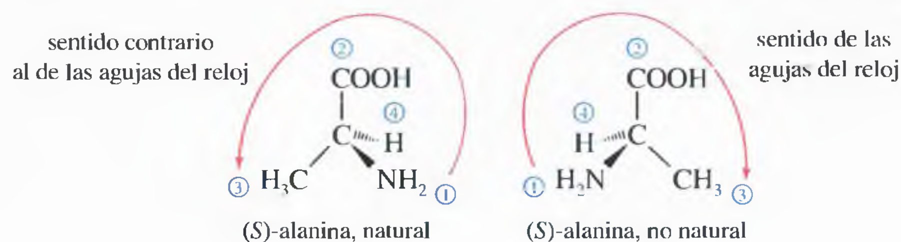


Se pueden dibujar las flechas alternativamente e imaginar que se está girando el volante de un coche en cada sentido. Si el coche fuese hacia la izquierda, el átomo de carbono asimétrico se designaría como (*S*); si el coche fuese hacia la derecha, el átomo de carbono asimétrico se designaría como (*R*).

Se utilizarán los enantiómeros de la alanina como ejemplo. En el enantiómero natural los grupos unidos al carbono asimétrico se disponen en el espacio de tal manera que el sentido de giro va hacia la izquierda, por lo que tiene configuración (*S*).

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Hasta que uno se sienta seguro haciendo las representaciones, se han de utilizar modelos para determinar si una configuración es (*R*) o (*S*).



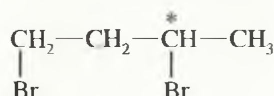
(*S*)-alanina, natural (*S*)-alanina, no natural

De los cuatro átomos unidos al carbono asimétrico de la alanina, el nitrógeno tiene el número atómico más alto, por lo que tiene la prioridad más alta; a continuación, el átomo de carbono del grupo —COOH, ya que va unido a dos oxígenos; el tercero es el grupo metilo y, por último, el átomo de hidrógeno. Cuando se representa el

enantiómero natural con su átomo de hidrógeno apuntando hacia fuera, la flecha desde el $—NH_2$, a través del —COOH, hacia el $—CH_3$ va en sentido contrario al de las agujas del reloj, por lo tanto, el enantiómero natural de la alanina tiene configuración (*S*). Haga los modelos de estos dos enantiómeros para entender por qué se denominan (*R*) y (*S*).

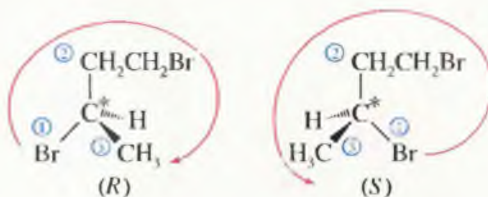
PROBLEMA RESUELTO 5.2

Represente los enantiómeros del 1,3-dibromobutano y nómbrelos como (*R*) o (*S*) (si se hace un modelo, éste será muy útil para este tipo de problema).



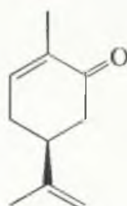
SOLUCIÓN

El tercer átomo de carbono del 1,3-dibromobutano es asimétrico. El átomo de bromo tiene prioridad 1, el grupo $(—CH_2CH_2Br)$ tiene prioridad 2, el grupo metilo tiene prioridad 3 y el hidrógeno, prioridad 4. Las imágenes especulares siguientes están dibujadas con el átomo de hidrógeno hacia atrás, según se puede observar pueden ser (*R*) o (*S*).



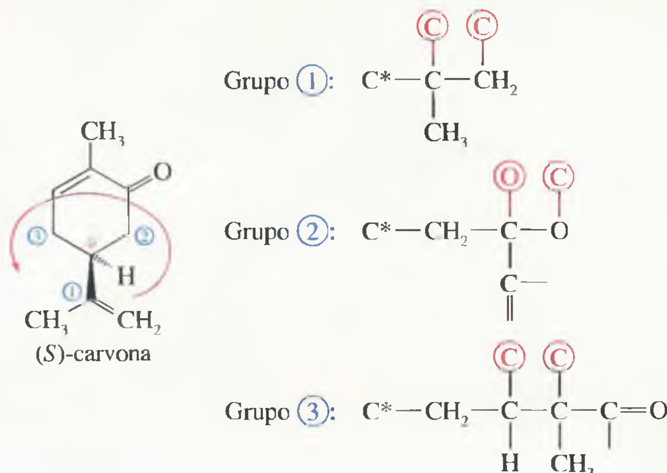
PROBLEMA RESUELTO 5.3

A continuación se representa la estructura de uno de los enantiómetros de la carvona. Encuentre el átomo de carbono asimétrico y determine si tiene configuración (*R*) o (*S*).



SOLUCIÓN

El átomo de carbono asimétrico es uno de los carbonos del anillo, como indica el asterisco de la estructura de abajo. A pesar de que hay dos grupos $—CH_2—$ unidos al carbono, son grupos diferentes, uno es un grupo $—CH_2—CO—$ y el otro es un grupo —CH—CH═C. Los grupos tienen asignadas prioridades y se encuentra que se trata del enantiómero (*S*).



SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Para asignar prioridades a un carbono que forma parte de un anillo, se ha de recorrer el anillo en los dos sentidos hasta que se encuentre un punto de diferencia, entonces se utiliza esta diferencia para determinar qué carbono del anillo tiene la prioridad más alta.

Los científicos frecuentemente utilizan los isótopos del hidrógeno para asignar la configuración de los productos de las reacciones biológicas. Por ejemplo, el etanol se convierte en quiral por la presencia de un deuterio (^2H) en el C-1.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

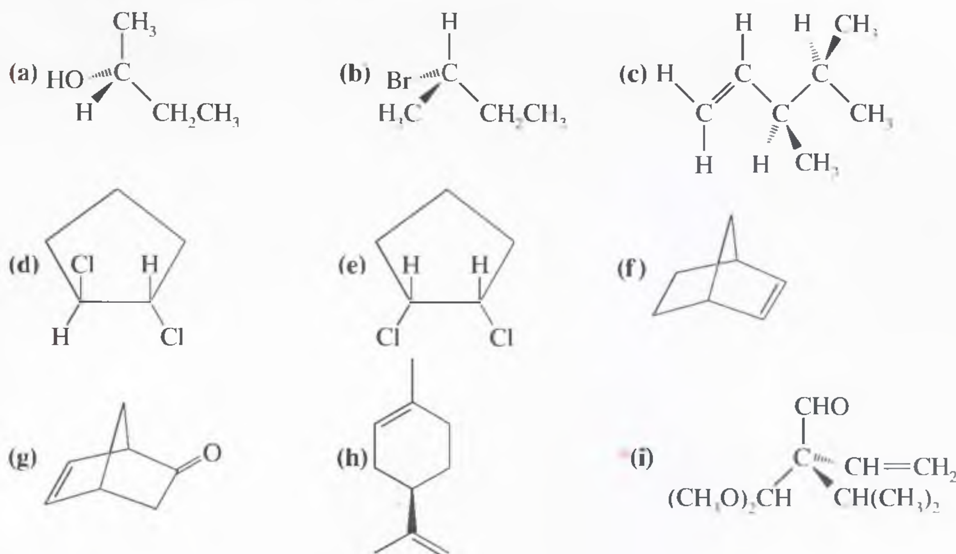
Si al átomo de prioridad más baja (normalmente el hidrógeno) lo orientamos hacia nosotros, no se necesita girar la estructura. Se puede dejar la estructura con el hidrógeno hacia nosotros y aplicar la regla del sentido de giro al revés, o bien realizar la asignación *R/S* contraria.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Intercambiando dos de los sustituyentes en un átomo de carbono asimétrico, se invierte su configuración (*R*) o (*S*). Si sólo hay un carbono asimétrico en una molécula, cuando se invierte su configuración se obtiene el enantiómero.

PROBLEMA 5.6

Ponga un asterisco (*) en cada átomo de carbono asimétrico de los siguientes ejemplos y determine si tiene configuración (*R*) o (*S*).



PROBLEMA 5.7

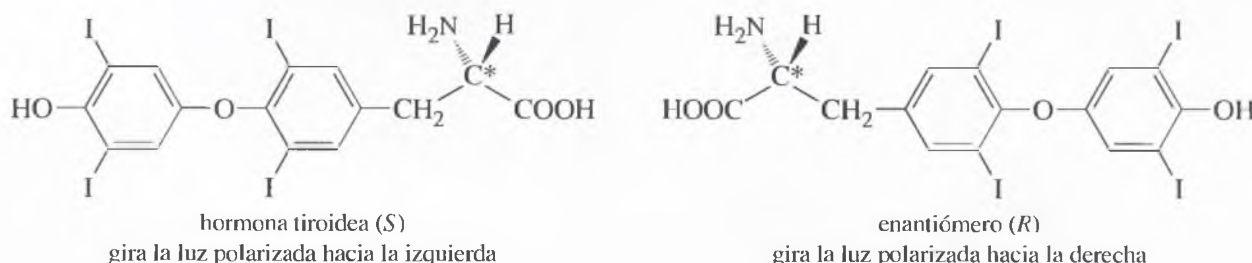
En el Problema 5.3 se representaron los enantiómeros para un número de compuestos quirales. Designe cada átomo de carbono asimétrico de esos compuestos como (*R*) o (*S*).

5.4 Actividad óptica

Las moléculas que son imágenes especulares tienen propiedades físicas idénticas. Compare las siguientes propiedades del (*R*)-2-bromobutano y del (*S*)-2-bromobutano.

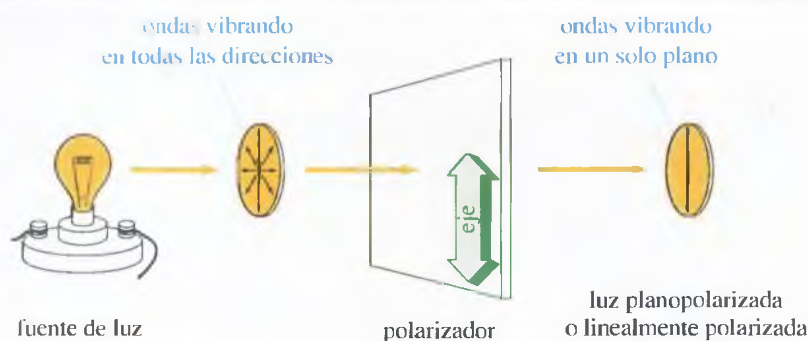
	(*R*)-2-bromobutano	(*S*)-2-bromobutano
punto de ebullición (°C)	91.2	91.2
punto de fusión (°C)	−112	−112
índice de refracción	1.436	1.436
densidad	1.253	1.253

Las diferencias de los enantiómeros se observan en sus interacciones con otras moléculas quirales, como los enzimas. Se necesita un método sencillo para distinguir los enantiómeros y medir su pureza en el laboratorio. La **polarimetría** es un método que se utiliza para diferenciar los enantiómeros, basado en la propiedad que poseen los enantiómeros de girar el plano de polarización de la luz linealmente polarizada en sentidos opuestos; como ejemplo, debajo se muestran los dos enantiómeros de la hormona tiroidea. El enantiómero (*S*) tiene una gran influencia en la actividad metabólica de las células del cuerpo. El enantiómero (*R*) carece de actividad hormonal. La forma de distinguir los dos enantiómeros en el laboratorio es observando que el enantiómero que es activo gira el plano de polarización de la luz hacia la izquierda.



hormona tiroidea (*S*)
gira la luz polarizada hacia la izquierda

enantiómero (*R*)
gira la luz polarizada hacia la derecha



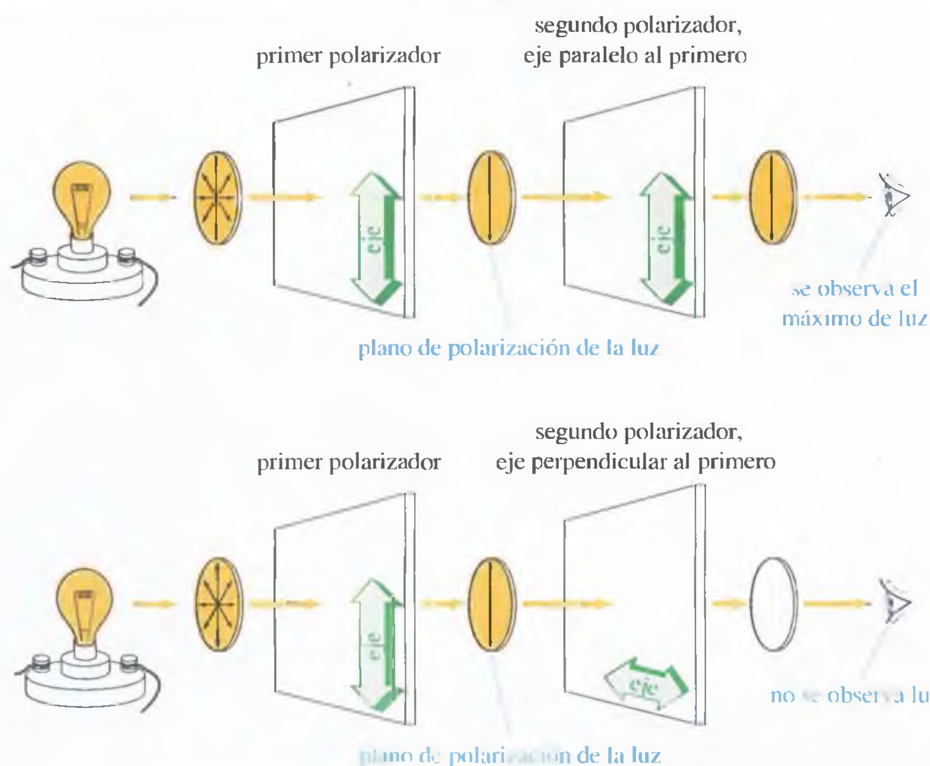
◀ **Figura 5.10**
Las ondas de la luz planopolarizada sólo vibran en un plano.

5.4A Plano de polarización de la luz

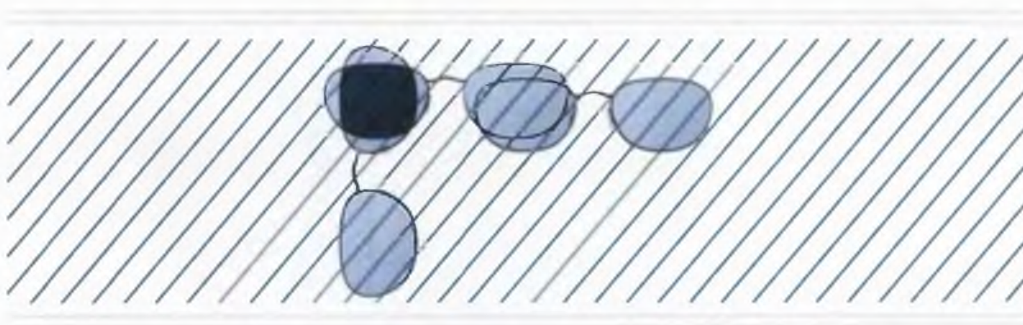
La luz natural que vemos no está polarizada, sus ondas vibran al azar en todas las direcciones. La **luz planopolarizada** o linealmente polarizada está formada por ondas que sólo vibran en un plano. A pesar de que hay otras formas de «luz polarizada», cuando se utiliza este término generalmente uno se refiere a la luz planopolarizada.

Cuando la luz no polarizada pasa a través de un polarizador, se filtran las ondas de luz que vibran al azar, por lo que la mayor parte de la luz que ha pasado vibra en una sola dirección (Figura 5.10). La dirección de vibración se denomina *eje* del filtro. Los polarizadores pueden ser cristales de calcita cuidadosamente cortados o láminas de plástico especialmente tratadas. Los polarizadores de plástico con frecuencia se utilizan como lentes en las gafas de sol, ya que el eje del filtro puede disponerse de forma que filtre los rayos reflejados evitando deslumbramientos.

Cuando la luz pasa primero a través de un polarizador y después a través de otro, la cantidad de luz emergente depende de la relación que haya entre los ejes de los dos filtros (Figura 5.11). Si los ejes de los dos filtros están alineados (paralelos), casi toda la luz que pasa a través del primer filtro lo hace a través del segundo; no obstante, si los ejes de los dos filtros son perpendiculares (*polos cruzados*), toda la luz polarizada que emerge del primer



◀ **Figura 5.11**
Cuando el eje del segundo polarizador es paralelo al primero, la luz que pasa a través de él es máxima. Cuando el eje del segundo polarizador es perpendicular al primero, no pasa luz a través de él.



▶ **Figura 5.12**
Utilización de gafas de sol para demostrar qué ocurre con ejes de polarización paralelos y con ejes cruzados. Cuando las lentes de las gafas de sol se colocan paralelas, la cantidad de luz que las atraviesa es máxima, pero cuando se colocan cruzadas, la cantidad de luz que las atraviesa es muy pequeña.

filtro es retenida por el segundo. Para ángulos intermedios de rotación, las cantidades de luz que emergen del segundo polarizador son intermedias entre los dos casos anteriores.

Este efecto se puede demostrar utilizando unas gafas de sol polarizadas mientras se mira a una fuente de luz con otro par (Figura 5.12). El segundo par parece ser transparente cuando su eje está alineado con las gafas que llevamos puestas. Sin embargo, si el segundo par se gira 90°, las lentes se hacen opacas, como si estuvieran cubiertas de tinta negra.

5.4B Rotación del plano de polarización de la luz

Cuando la luz polarizada pasa a través de una solución que contiene un compuesto quiral, el compuesto quiral hace que el plano de vibración de la luz gire. La rotación del plano de polarización de la luz se denomina **actividad óptica** y a las sustancias que giran el plano de polarización de la luz se les denomina **ópticamente activas**.

Antes de que se conociese la relación entre quiralidad y actividad óptica, los enantiómeros se conocían como **isómeros ópticos,** ya que parecían idénticos excepto en que su actividad óptica era opuesta. No obstante, este nombre se aplicó ampliamente a más de un tipo de isomería entre los compuestos ópticamente activos, pero esta designación ambigua se ha reemplazado por la palabra que mejor los define, *enantiómeros*.

Las propiedades físicas de dos enantiómeros son idénticas, excepto en el sentido hacia el que hacen girar el plano de polarización de la luz planopolarizada.

Los enantiómeros hacen girar el plano de polarización de la luz exactamente con la misma magnitud pero en sentidos opuestos.

Si el isómero (*R*) hace rotar el plano 30° en el sentido de las agujas del reloj, el isómero (*S*) lo hará rotar 30° en sentido contrario al de las agujas del reloj. Si el enantiómero (*R*) rota el plano 5° en sentido contrario al de las agujas del reloj, el enantiómero (*R*) hará que rote 5° en el sentido de las agujas del reloj.

No se puede predecir el sentido hacia el que un determinado enantiómero [(*R*) o (*S*)] rotará el plano de polarización de la luz planopolarizada.

La notación (*R*) y (*S*) es una forma de nombrar la configuración de los enantiómeros, pero el sentido y la magnitud de la rotación son propiedades físicas que necesitan ser medidas experimentalmente.

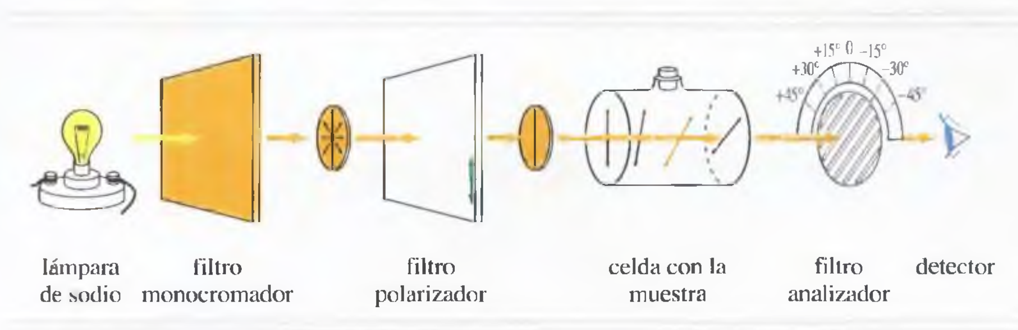
SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

No se ha de confundir el proceso de *nombrar* una estructura (*R*) o (*S*) con el proceso de *medir* la rotación óptica. El hecho de que se utilicen los términos *sentido de las agujas del reloj* o *sentido contrario al de las agujas del reloj* para hablar de (*R*) o (*S*), no quiere decir que la luz siga estas normas de la nomenclatura.

5.4C Polarimetría

Un **polarímetro** mide la rotación de la luz polarizada. Consta de una celda tubular o cubeta de muestra donde se dispone la sustancia quiral (o una disolución de la misma) cuya actividad óptima se va a medir, de un dispositivo para hacer pasar la luz polarizada a través de la solución y de un sistema para medir la rotación del plano de polarización de la luz emergente (Figura 5.13). Se filtra la luz de una lámpara de sodio para que esté formada por una sola longitud de onda (monocromática), ya que la mayoría de los compuestos giran el plano de polarización a diferentes longitudes de onda con intensidad diferente. La longitud de onda que se utiliza con más frecuencia en polarimetría es la que corresponde a la línea amarilla del espectro de emisión del sodio, denominada *línea D del sodio*.

La luz monocromática (de un color) de la fuente pasa a través de un polarizador y después atraviesa la celda de la muestra que contiene una solución del compuesto ópticamente activo.



◀ Figura 5.13
Diagrama esquemático de un polarímetro. La luz se origina en una fuente (generalmente una lámpara de sodio), y pasa a través de un polarizador y la celda de muestra. Una solución ópticamente activa gira el plano de la luz polarizada. El filtro analizador es otro polarizador equipado con un transportador angular; se gira hasta que se observa la máxima cantidad de luz y la rotación se lee en el transportador.

Cuando sale de la celda, la luz polarizada se encuentra con otro polarizador móvil. Este filtro es móvil, con una escala que permite que el operador lea el ángulo entre el eje del segundo filtro (analizador) y el eje del primero (polarizador). El operador gira el filtro analizador hasta que se trasmite la máxima cantidad de luz, y se lee la rotación observada con el transportador o escala angular. La rotación observada se simboliza por α (letra griega «alfa»).

A los compuestos que giran el plano de polarización de la luz hacia la derecha (sentido de las agujas del reloj) se les denomina **dextrógiros**, del griego *dexios*, «hacia la derecha»; a los compuestos que giran el plano de polarización de la luz hacia la izquierda (sentido contrario al de las agujas del reloj) se les denomina **levógiros**, del latín *laevus*, «hacia la izquierda». A veces estos términos se simplifican utilizando la inicial *d* o *l*. En las reglas de la IUPAC, el sentido de rotación se especifica mediante los signos (+) o (−):

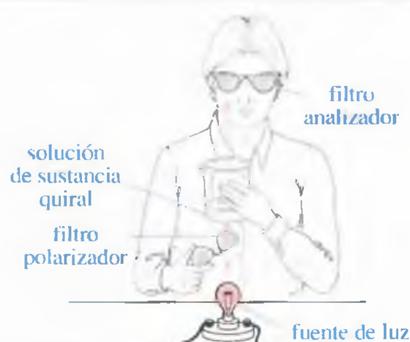
Dextrógiro (rotación del plano de polarización en el sentido de las agujas del reloj): (+).
Levógiro (rotación del plano de polarización en el sentido contrario al de las agujas del reloj): (−).

Por ejemplo, el isómero del 2-butanol que gira el plano de polarización de la luz en el sentido de las agujas del reloj se nombra como (+)-2-butanol o *d*-2-butanol. Su enantiómero (−)-2-butanol o *l*-2-butanol gira el plano de polarización de la luz los mismos grados pero en sentido contrario al de las agujas del reloj.

El principio de la polarimetría se puede observar utilizando dos pares de gafas de sol, un vaso de precipitados, y una solución de jarabe de hidrolizado de almidón de maíz o de azúcar (sacarosa). Una vez puestas las gafas, se mira hacia abajo, hacia la luz, y se pone otro par de gafas entre la fuente de luz y el vaso de precipitados. Observe que la mayor parte de la luz es transmitida a través de los dos pares de gafas cuando sus ejes son paralelos. Se trasmite muy poca luz cuando sus ejes son perpendiculares.

Ponga el jarabe en el vaso de precipitados y sostenga el vaso por encima de las gafas colocadas en la parte inferior para que la luz pase a través de las gafas (filtro polarizador), a continuación a través del vaso (muestra ópticamente activa) y, por último, a través del otro par de gafas (filtro analizador) (*véase* Figura 5.14).

Compruebe, de nuevo, los ángulos que corresponden a la transmisión máxima y mínima de luz. La solución de jarabe, ¿es dextrógira o es levógira? ¿Se nota la variación de color según se gira el filtro? Se puede comprobar por qué se ha de utilizar una luz de un solo color, para simplificar la observación y hacer la determinación más precisa.



◀ Figura 5.14
Sistema formado por una bombilla y dos pares de gafas de sol polarizadas, que actúa como un polarímetro sencillo.

5.4D Rotación específica

La rotación angular de la luz polarizada por un compuesto quiral es una propiedad física característica de ese compuesto, igual que el punto de ebullición o la densidad. La rotación (α) que se observa en un polarímetro depende de la concentración de la solución de la muestra y de la longitud de la celda, así como de la actividad óptica del compuesto. Por ejemplo, si la concentración de la solución se duplica, la rotación se duplica; de la misma forma, con una celda de 20 cm se obtendrá el doble de rotación que con una celda de 10 cm para una misma concentración.

Para utilizar la rotación de la luz polarizada como una propiedad característica de un compuesto, se han de estandarizar las condiciones de medida. La **rotación específica** [α] de un compuesto se define como la rotación que se observa cuando se utiliza una celda de muestras de 10 cm (1 dm) y una concentración de la sustancia de 1 g/mL. Se puede utilizar otras longitudes de celda y otras concentraciones, pero la rotación observada se divide entre el producto de la longitud de la celda (l) y la concentración (c):

$$[\alpha] = \frac{\alpha(\text{observada})}{c \cdot l}$$

donde:

α(observada) = rotación observada en el polarímetro.

c = concentración, g/mL.

l = longitud de la celda muestra en decímetros (dm).

PROBLEMA RESUELTO 5.4

Cuando uno de los enantiómeros del 2-butanol se coloca en un polarímetro, la rotación observada es de 4.05° en sentido contrario al de las agujas del reloj. La solución se hizo diluyendo 6 g de 2-butanol en un total de 40 mL y la solución se colocó en un tubo de 200 mm para su medida. Determine la rotación específica para este enantiómero del 2-butanol.

SOLUCIÓN

Como es levógiro, debe ser (−)-2-butanol. La concentración de 6 g en 40 mL = 0.15 g/mL y la longitud de la celda es de 200 mm = 2 dm. La rotación específica es:

$$[\alpha]_D^{25} = \frac{-4.05°}{(0.15)(2)} = -13.5°$$

La rotación depende de la longitud de onda de la luz que se utiliza y también de la temperatura, por lo que estos factores están incluidos dentro de la rotación. En el Problema resuelto 5.4, el superíndice «25» significa que la medida fue hecha a 25 °C y el subíndice «D» indica que la luz que se utilizó era la correspondiente a la línea D del espectro de emisión del sodio.

Sin medirla, se puede predecir que la rotación específica del otro enantiómero del 2-butanol será:

$$[\alpha]_D^{25} = +13.5°$$

donde (+) indica que gira el plano de polarización en el sentido de las agujas del reloj. Este enantiómero sería el (+)-2-butanol. Nos referiríamos a este par de enantiómeros como el (+)-2-butanol y (−)-2-butanol, o como el (*R*)-2-butanol y (*S*)-2-butanol.

¿Esto quiere decir que el (*R*)-2-butanol es el isómero dextrógiro porque se nombra (*R*) y el (*S*)-2-butanol es levógiro porque se nombra (*S*)? No tiene por qué ser así. La rotación de un compuesto, (+) o (−), es algo que se mide experimentalmente en el polarímetro, dependiendo de cómo la molécula interaccione con la luz. La nomenclatura (*R*) y (*S*) es la forma de describir cómo están los átomos situados en el espacio.

En el laboratorio se puede medir una rotación y ver si una sustancia determinada es (+) o (−). En el papel, se puede determinar si una representación determinada se nombra (*R*) o (*S*). Es difícil predecir si una estructura que llamamos (*R*) rotará el plano de luz polarizada en el sentido de las agujas del reloj o en el sentido contrario. De la misma forma, es difícil predecir si una sustancia dextrógira en un matraz tendrá la configuración (*R*) o (*S*).

PROBLEMA 5.8

Una disolución de 2.0 g de (+)-gliceraldehído, $HOCH_2$—CHOH—CHO, en 10 mL de agua se puso en una celda de 100 mm. Utilizando la línea D del sodio, se encontró una rotación de +1.74° a 25 °C. Determine la rotación específica del (+)-gliceraldehído.

PROBLEMA 5.9

Una solución de 0.5 g de (−)-epinefrina (*véase* Fig. 5.15) en 10 mL de disolución de HCl diluido se puso en una celda de 20 cm. Utilizando la línea D del sodio, se encontró una rotación de −5.0° a 25 °C. Determine la rotación específica de la (−)-epinefrina.

PROBLEMA 5.10

Una muestra de una sustancia quiral dio una rotación próxima a 180°. ¿Cómo se podría decir si esta rotación es de +180° o de −180°?

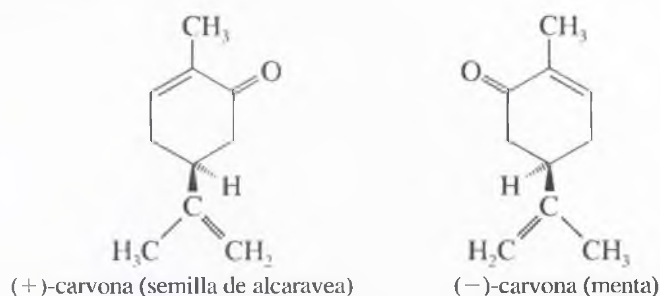
5.5 Discriminación biológica de los enantiómeros

Si la dirección de rotación de la luz polarizada fuera la única diferencia entre los enantiómeros, nos podríamos preguntar si esta diferencia es importante. Los sistemas biológicos normalmente distinguen los enantiómeros y dos enantiómeros pueden tener propiedades biológicas completamente diferentes. De hecho, cualquier analizador quiral puede distinguir entre enantiómeros, y un polarímetro es sólo un ejemplo de un **analizador quiral**; otro ejemplo son nuestras manos: si se necesita seleccionar una caja de guantes entre guantes de la mano derecha y guantes de la mano izquierda, se podrían distinguir comprobando cuál encaja en la mano derecha.

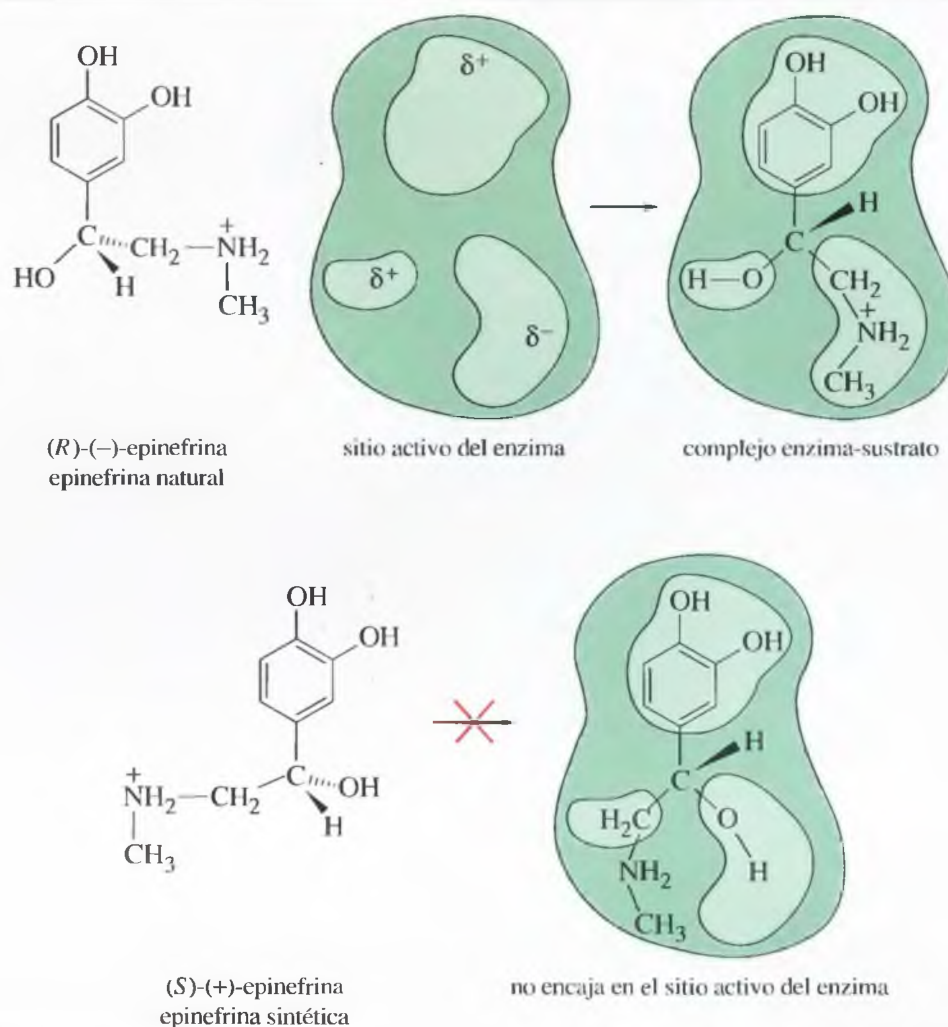
Los enzimas de los seres vivos son quirales y son capaces de diferenciar entre enantiómeros. Generalmente, sólo uno de los dos enantiómeros encaja adecuadamente en el sitio activo quiral de un enzima. Por ejemplo, la forma levógira de la epinefrina es una de las principales hormonas segregadas por las glándulas adrenales. Cuando se suministra epinefrina sintética a un paciente, la forma (−) tiene el mismo efecto estimulante que la hormona natural. La forma (+) carece de este efecto y es ligeramente tóxica. La Figura 5.15 muestra una representación simplificada de cómo sólo el enantiómero (−) encaja en el sitio activo del enzima.

Los sistemas biológicos son capaces de distinguir entre los enantiómeros de muchos compuestos quirales diferentes. En general, sólo uno de los enantiómeros produce el efecto característico; el otro o bien no produce ningún efecto o tiene un efecto diferente. Incluso la nariz es capaz de distinguir entre algunos enantiómeros. Por ejemplo, la (−)-carvona es la sustancia responsable de la fragancia asociada al aceite esencial de la menta, mientras que la (+)-carvona tiene el olor fuerte de la semilla de la alcaravea, por lo tanto, los receptores olfatorios deben ser quirales, igual que el sitio activo de la mayoría de las proteínas enzimáticas es quiral. En general, los enantiómeros no interaccionan de la misma forma con otras moléculas *quirales*, independientemente de que su origen sea biológico o no.

Los enzimas pueden existir como dos enantiómeros, a pesar de que sólo uno de los dos se encuentra en la naturaleza. En 1992, Stephen Kent y sus colaboradores explicaron la síntesis de los dos enantiómeros de un enzima que escindía sustratos peptídicos (peptidasa) y mostraron por primera vez que cada enzima sólo actuaba en el correspondiente sustrato péptido enantiomérico.



(+)-carvona (semilla de alcaravea) (−)-carvona (menta)



▶ **Figura 5.15**
Reconocimiento molecular de la epinefrina por un enzima. Sólo el enantiómero levógiro encaja en el sitio activo del enzima.

PROBLEMA 5.11

Si se tienen dos enantiómeros de carvona en botellas sin etiquetar, ¿se podría utilizar sólo la nariz para determinar:

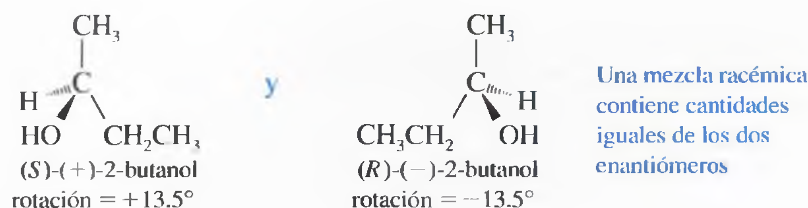
(a) Si es el enantiómero (+) o (−) el que huele a menta?
(b) Si es el enantiómero (*R*) o (*S*) el que huele a menta?
(c) Con la información que se ha dado en la representación anterior de la carvona, ¿qué se puede añadir a las respuestas de (a) y de (b)?

5.6 Mezclas racémicas

Suponiendo que se tiene una mezcla con igual cantidad de (+)-2-butanol y de (−)-2-butanol, el isómero (+) giraría el plano de polarización de la luz en el sentido de las agujas del reloj un valor de +13.5º y el isómero (−) rotaría el plano de polarización de la luz en sentido contrario al de las agujas del reloj exactamente los mismos grados. Se observaría una rotación de cero, igual que si el 2-butanol fuese aquiral. Una mezcla que está formada por dos enantiómeros en la misma proporción y que es ópticamente inactiva, se conoce como **mezcla racémica**.

Algunas veces, a las mezclas racémicas se les llama **racematos, par (±)**, o **par (*d,l*)**. Una mezcla racémica se simboliza escribiendo (±) o (*d,l*) antes del nombre del

compuesto. Por ejemplo, el 2-butanol racémico se simboliza por (±)-2-butanol o «(*d*,*l*)-2-butanol».



Una mezcla racémica contiene cantidades iguales de los dos enantiómeros

Se puede pensar que una mezcla racémica es inusual, ya que requiere las mismas cantidades de los dos enantiómeros. No obstante, esto no es así. En muchas reacciones se obtienen productos racémicos, especialmente cuando se convierte una molécula aquiral en quiral.

Una reacción que utiliza reactivos y catalizadores ópticamente inactivos no puede producir un compuesto ópticamente activo. Cualquier producto quiral que se forme en estas condiciones debe ser una mezcla racémica.

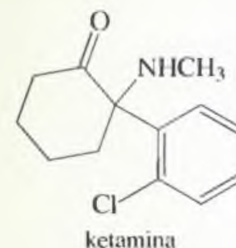
Por ejemplo, el hidrógeno se adiciona al doble enlace C=O de una cetona para producir un alcohol:



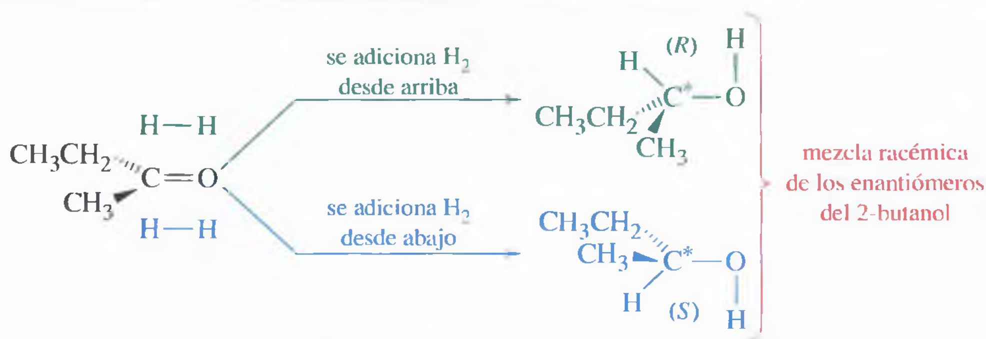
Como el grupo carbonilo es plano, una cetona sencilla como la 2-butanona es aquiral. La hidrogenación de la 2-butanona da lugar a 2-butanol, una molécula quiral (Figura 5.16). Esta reacción implica la adición de átomos de hidrógeno al átomo de carbono y de oxígeno del grupo C=O. Si los átomos de hidrógeno se adicionan por un lado del doble enlace, se obtiene el enantiómero (*S*); si se adiciona hidrógeno por el otro lado del doble enlace, se obtiene el enantiómero (*R*). La probabilidad de que el hidrógeno se adicione por un lado u otro del doble enlace es la misma, por lo que se forman las mismas cantidades del enantiómero (*R*) que del (*S*).

Lógicamente, es de sentido común que los reactivos ópticamente inactivos y catalizadores no quirales no puedan dar lugar a productos ópticamente activos. Si las sustancias iniciales y los reactivos son ópticamente inactivos, no hay razón para que el producto dextrógiro esté favorecido frente al levógiro o viceversa. Tanto el producto (+) como el (−) están favorecidos de la misma manera y se forman en igual proporción: mezcla racémica.

Muchos fármacos que se utilizan en el mercado son mezclas racémicas. La ketamina, por ejemplo, es un agente anestésico potente, pero su uso está limitado porque es alucinógeno (habiéndose convertido en una droga de abuso ampliamente conocida como «K»). El isómero (*S*) es responsable de los efectos anestésicos, mientras que el isómero (*R*) produce los efectos alucinógenos.



ketamina



◀ **Figura 5.16**
La hidrogenación de la 2-butanona forma el 2-butanol racémico. El hidrógeno se adiciona desde cualquier lado del doble enlace. La adición de H_2 por un lado da lugar al producto (*R*), mientras que si se adiciona por el otro lado se obtiene el producto (*S*).

5.7 Exceso enantiomérico y pureza óptica

Algunas veces se trabaja con mezclas que ni son ópticamente puras (sólo un enantiómero) ni racémicas (igual proporción de los dos enantiómeros). En estos casos, se especifica la **pureza óptica** (óptica) de la mezcla. La pureza óptica de una mezcla se define como la relación de su rotación con la rotación del enantiómero puro; por ejemplo, si se tiene mayoritariamente (+)-2-butanol con una rotación específica de +9.72°, se compara con la rotación de +13.5° del enantiómero (+) puro.

$$\text{p.o.} = \frac{\text{rotación observada}}{\text{rotación del enantiómero puro}} \times 100\% = \frac{9.72°}{13.5°} \times 100\% = 72.0\%$$

El **exceso enantiomérico** (e.e.) es un método similar para expresar las cantidades relativas de los enantiómeros en una mezcla. Para calcular el exceso enantiomérico de una mezcla, se calcula el *exceso* del enantiómero predominante como un porcentaje de toda la mezcla. Para un compuesto químicamente puro el cálculo del exceso enantiomérico generalmente da el mismo resultado que el cálculo de la pureza óptica y a menudo se utilizan los dos términos indistintamente. Algebraicamente, se utiliza la siguiente fórmula:

$$\text{p.o.} = \text{e.e.} = \frac{|d - l|}{d + l} \times 100\% = \frac{(\text{exceso de uno sobre otro})}{(\text{mezcla completa})} \times 100\%$$

Tanto en la p.o. como en el e.e. las unidades se cancelan al hacer cálculos, por lo que estas fórmulas se pueden utilizar cuando las cantidades de enantiómeros (d y l en la fórmula) se expresan en concentraciones, masas o porcentajes. Para la mezcla de 2-butanol descrita arriba, la pureza óptica del 72% (+) implica que $d - l = 72\%$, y sabemos que $d + l = 100\%$. Resolviendo el sistema, se obtiene que $2d = 172\%$, por lo que la mezcla contiene un 86% del enantiómero d o (+) y el 14% del enantiómero l o (−).

PROBLEMA RESUELTO 5.5

Calcule el e.e. y la rotación específica de una mezcla que contiene 6 g de (+)-2-butanol y 4 g de (−)-2-butanol.

SOLUCIÓN

En esta mezcla hay un exceso de 2 g del isómero (+) y un total de 10 g, luego hay un e.e. del 20%. Podemos imaginar esta mezcla con un 80% de racémico [4 g (+) y 4 g (−)] y un 20% del enantiómero (+) puro.

$$\text{p.o.} = \text{e.e.} = \frac{|6 - 4|}{6 + 4} = \frac{2}{10} = 20\%$$

La rotación específica del (+)-2-butanol enantioméricamente puro es de +13.5°. La rotación de esta mezcla es:

$$\text{rotación observada} = (\text{rotación del enantiómero puro}) \times (\text{p.o.})$$
$$= (+13.5°) \times (20\%) = +2.7°$$

PROBLEMA 5.12

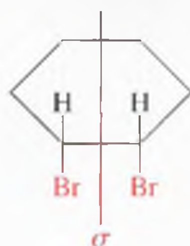
Cuando se calienta el (R)-2-bromobutano ópticamente puro con agua, se obtiene 2-butanol. La reacción da lugar a doble cantidad de (S)-2-butanol que de (R)-2-butanol. Calcule el e.e. y la rotación específica que se espera en el producto.

PROBLEMA 5.13

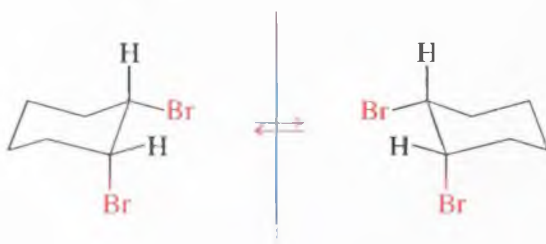
Un químico encuentra que la adición de (+)-epinefrina a la reducción catalítica de la 2-butanona (Fig. 5.16) da lugar a un producto que tiene ligera actividad óptica, con una rotación específica de 0.45°. Calcule los porcentajes de (+)-2-butanol y (−)-2-butanol que se forman en la reacción.

5.8 Quiralidad de sistemas conformacionalmente móviles

Consideremos si el *cis*-1,2-dibromociclohexano es quiral. Si no se sabe nada sobre las conformaciones de silla, se debe representar un anillo de ciclohexano plano. Con un anillo plano, la molécula tiene un plano de simetría especular interno (σ) y es aquiral.



Pero sabemos que el anillo se pliega en la configuración de silla disponiendo un átomo de bromo en posición axial y otro en posición ecuatorial. A continuación se muestra una conformación de silla del *cis*-1,2-dibromociclohexano y su imagen especular. Estas dos imágenes especulares no son superponibles. Se puede ver la diferencia con más facilidad si se construyen los modelos de las dos conformaciones.



¿Esto quiere decir que el *cis*-1,2-dibromociclohexano es quiral? No, porque la interconversión silla-silla es rápida a temperatura ambiente. Si fuese posible tener en un recipiente las moléculas que contuvieran sólo la conformación de la izquierda, estas moléculas experimentarían rápidamente las interconversiones silla-silla. Como las dos conformaciones se interconvierten y tienen energías idénticas, cualquier muestra de *cis*-1,2-dibromociclohexano contendrá las mismas cantidades de las dos imágenes especulares.

Una molécula no puede ser ópticamente activa si sus conformaciones quirales están en equilibrio con sus imágenes especulares. Esta molécula se considera aquiral.

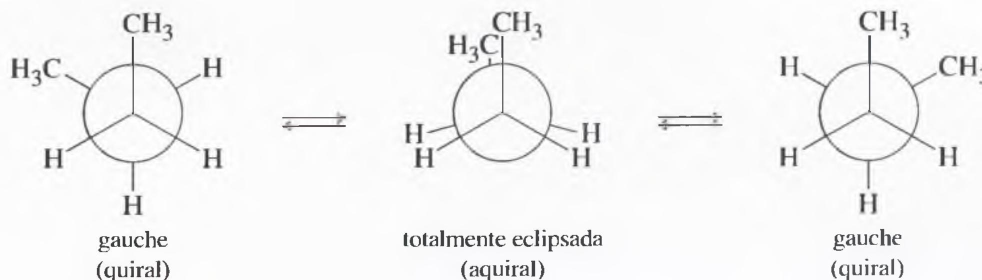
El *cis*-1,2-dibromociclohexano existe como una mezcla racémica, pero con una gran diferencia: es imposible obtener una muestra de *cis*-1,2-dibromociclohexano ópticamente activa. La molécula es incapaz de mostrar actividad óptica. Se podría haber predicho el resultado correcto imaginando que el anillo de ciclohexano fuera plano.

Este hallazgo conduce a un principio general que puede utilizarse con los sistemas conformacionalmente móviles (con gran libertad conformacional):

Para determinar si una molécula conformacionalmente móvil puede ser ópticamente activa, se considera su conformación más simétrica.

Una afirmación alternativa a esta regla es que una molécula no puede ser ópticamente activa si está en equilibrio con una estructura (o una conformación) que es aquiral. Como los **confórmeros** sólo difieren en las rotaciones alrededor de los enlaces sencillos, generalmente están en equilibrio a temperatura ambiente. Para este análisis se podría considerar a los anillos de ciclohexano como si fueran planos (en la conformación más simétrica) y, así mismo, se podrían considerar los compuestos de cadena lineal en sus conformaciones más simétricas (con frecuencia una conformación eclipsada).

Por ejemplo, las conformaciones gauche del butano son quirales, pero se interconvierten con rapidez. Están en equilibrio con la conformación totalmente eclipsada, que es simétrica, lo que implica que el butano debe ser aquiral.



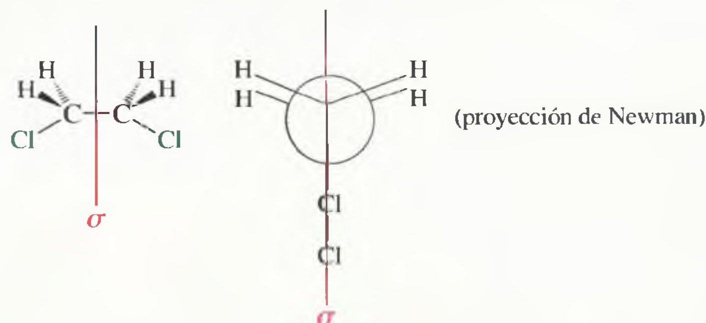
PROBLEMA RESUELTO 5.6

RepresentE cada compuesto en su conformación más simétrica y determine si es capaz de mostrar actividad óptica.

(a) 1,2-dicloroetano

SOLUCIÓN

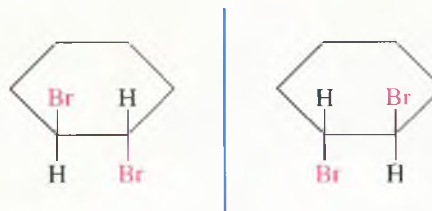
La conformación más simétrica es la que tiene los dos átomos de cloro eclipsados. Esta conformación tiene dos planos especulares internos de simetría y es aquiral.



(b) *trans*-1,2-dibromociclohexano

SOLUCIÓN

Representando la conformación más simétrica, esta molécula no es superponible con su imagen especular; es un compuesto quiral y no se puede convertir en el otro enantiómero.



SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Se ha de considerar la conformación accesible más simétrica. También se puede considerar la conformación más estable y ver si se puede interconvertir con su imagen especular.

PROBLEMA 5.14

(1) Construya un modelo de cada compuesto. Represéntelo en su conformación más simétrica y determine si es capaz de mostrar actividad óptica.

(2) Ponga un asterisco (*) en cada átomo de carbono asimétrico y compare el resultado del apartado (1) con la predicción que haría basándose en los carbonos asimétricos.

(a) 1-bromo-1-cloroetano
(b) 1-bromo-2-cloroetano
(c) 1-bromo-1,2-dicloroetano
(d) *cis*-1,3-dibromociclohexano
(e) *trans*-1,3-dibromociclohexano
(f) *trans*-1,4-dibromociclohexano

5.9 Compuestos quirales sin átomos asimétricos

La mayoría de los compuestos orgánicos quirales tienen al menos un átomo de carbono asimétrico. Hay algunos compuestos quirales que tienen un átomo asimétrico diferente del carbono, tal como el fósforo, el azufre o el nitrógeno, que actúa como un centro quiral. Por otra parte, hay algunos compuestos que son quirales a pesar de que no tienen ningún átomo asimétrico. En este tipo de compuestos, las geometrías de las moléculas tienen unas características tales que hacen que la estructura sea quiral.

5.9A Enantiomería en compuestos con restricción conformacional

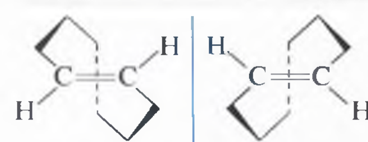
Algunas moléculas son tan voluminosas o con un impedimento estérico tan grande que no pueden pasar fácilmente de una conformación quiral a una conformación imagen especular de la anterior. Por otra parte, no pueden adoptar la conformación más simétrica porque tienen demasiado impedimento estérico o tensión de anillo, por lo que mantienen sus propiedades de disimetría. Como estas moléculas están «bloqueadas» en una conformación, se debe evaluar la quiralidad y actividad óptica de esta conformación «bloqueada».



◀ **Figura 5.17**
Este bifenilo tetrasustituido no puede transformarse en su conformación simétrica porque los átomos de yodo y de bromo son demasiado voluminosos. La molécula está «bloqueada» en una de las dos conformaciones alternadas quirales, enantioméricas.

La Figura 5.17 muestra tres conformaciones de un derivado del bifenilo estéricamente impedido. El dibujo central corresponde a la conformación más simétrica de la molécula. Esta conformación es plana y tiene un plano de simetría especular. Si la molécula consiguiera esta conformación, aunque sólo fuera por un instante, no sería ópticamente activa. Pero esta conformación plana tiene un contenido energético muy alto, ya que los átomos de yodo y de bromo son demasiado voluminosos para que se les pueda forzar a estar próximos. La molécula está «conformacionalmente bloqueada»[3]. Sólo puede existir en una de las dos conformaciones alternadas, la que se muestra a la izquierda o a la derecha. Estas «conformaciones» son imágenes especulares no superponibles y no se pueden interconvertir por rotación en torno a enlaces sencillos, por tanto, son configuraciones diferentes de la molécula. Son enantiómeros y pueden ser separados y aislados. Estas moléculas son ópticamente activas y tienen rotaciones específicas iguales en valor absoluto y de signos opuestos.

Una molécula tensionada sencilla también puede mostrar enantiomería «conformacional». El *trans*-cicloocteno es el *trans*-cicloalcano estable más pequeño y está tensionado. Si el *trans*-cicloocteno existiera como un anillo plano, aunque sólo fuera por un instante, no sería quiral. Haga un modelo molecular del *trans*-cicloocteno y verá que no puede ser un anillo plano, de hecho, su anillo se dobla dando lugar a una estructura tridimensional, representada en la Figura 5.18. La imagen especular de esta estructura es diferente y el *trans*-cicloocteno es una molécula quiral. En la práctica, los enantiómeros del *trans*-cicloocteno se han separado y caracterizado, y son ópticamente activos.

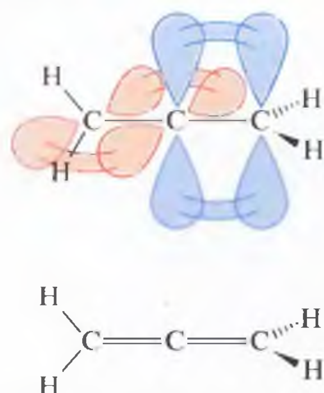


▲ **Figura 5.18**
El *trans*-cicloocteno está tensionado, es incapaz de conseguir una conformación simétrica plana; está bloqueado en una de estas dos conformaciones enantioméricas.

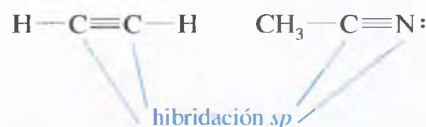
5.9B Alenos

El átomo de carbono con hibridación *sp* requiere una disposición lineal de los átomos (Sección 2.4). Hay dos clases de átomos de carbono con hibridación *sp*. La más frecuente es cuando participan en triples enlaces, como en los alquinos o nitrilos:

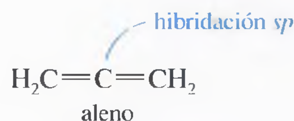
[3] *Nota de los traductores:* a este fenómeno observado en los bifenilos sutituidos con rotación restringida se le denomina «atropisomería».



▲ **Figura 5.19**
Los dos extremos de la molécula del aleno son perpendiculares.



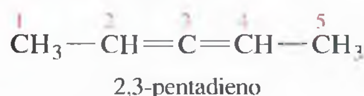
Un átomo de carbono que participa simultáneamente en dos dobles enlaces también tiene hibridación *sp*. Los compuestos que contienen la unidad C=C=C se denominan **alenos**. Al propadieno se le conoce comúnmente como *aleno*.



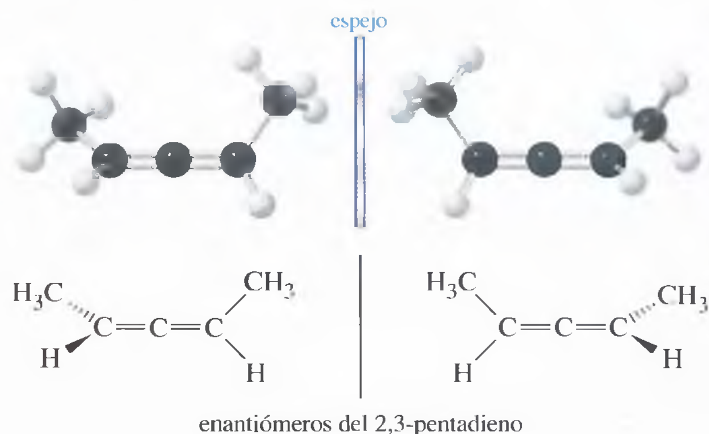
En los alenos, el átomo de carbono central tiene hibridación *sp* y es lineal, mientras que los dos átomos de carbono de los extremos tienen hibridación sp^2 y son trigonales. Aparentemente se podría pensar que todos los átomos de la molécula se encuentran en un plano, pero esto no es así. El átomo de carbono central con hibridación *sp* utiliza orbitales *p* diferentes para formar los enlaces pi con los otros dos átomos de carbono. Los dos orbitales *p* sin hibridar del átomo de carbono con hibridación *sp* son perpendiculares, por lo que los dos enlaces pi también serán perpendiculares. La Figura 5.19 muestra el enlace y la estructura tridimensional del aleno.

El aleno por sí solo es aquiral. Si se hace un modelo y su imagen especular, se encontrará que las dos representaciones son idénticas; sin embargo, si al aleno se le añade algún sustituyente, la molécula puede ser quiral.

Haga un modelo del compuesto siguiente:



El átomo de carbono 3 de este aleno es el que tiene hibridación *sp*. Los átomos de carbono 2 y 4 tienen hibridación sp^2, pero sus planos son perpendiculares entre sí. Ninguno de los átomos de carbono va unido a cuatro átomos diferentes, por lo que no hay átomos de carbono asimétricos; sin embargo, el 2,3-pentadieno es quiral, según se puede comprobar con los modelos y con la siguiente representación de los enantiómeros:



enantiómeros del 2,3-pentadieno

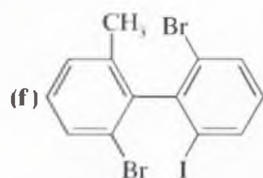
SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

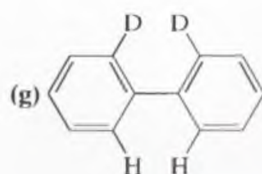
Los *dienos* son compuestos con dos dobles enlaces. Cuando se nombran, a cada doble enlace se le da el número más bajo de los dos átomos de carbono que lo forman. Los *alenos* son dienos con dos dobles enlaces uno a continuación del otro, enlazados a un mismo átomo de carbono central. Un aleno es quiral si cada extremo tiene dos sustituyentes diferentes.

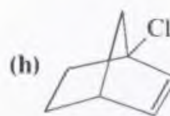
PROBLEMA 5.15

Represente en tres dimensiones los siguientes compuestos. ¿Cuál de ellos tiene átomos de carbono asimétricos? ¿Cuál de ellos no tiene carbonos asimétricos pero es quiral? Utilice los modelos para representar (a), (b), (c) y (d), o el resto si no lo ve claro.

(a) 1,3-dicloropropadieno
(b) 1-cloro-1,2-butadieno
(c) 1-cloro-3-meti-1,2-butadieno
(d) 1-cloro-1,3-butadieno
(e) bromociclohexano

(f) 

(g) 

(h) 

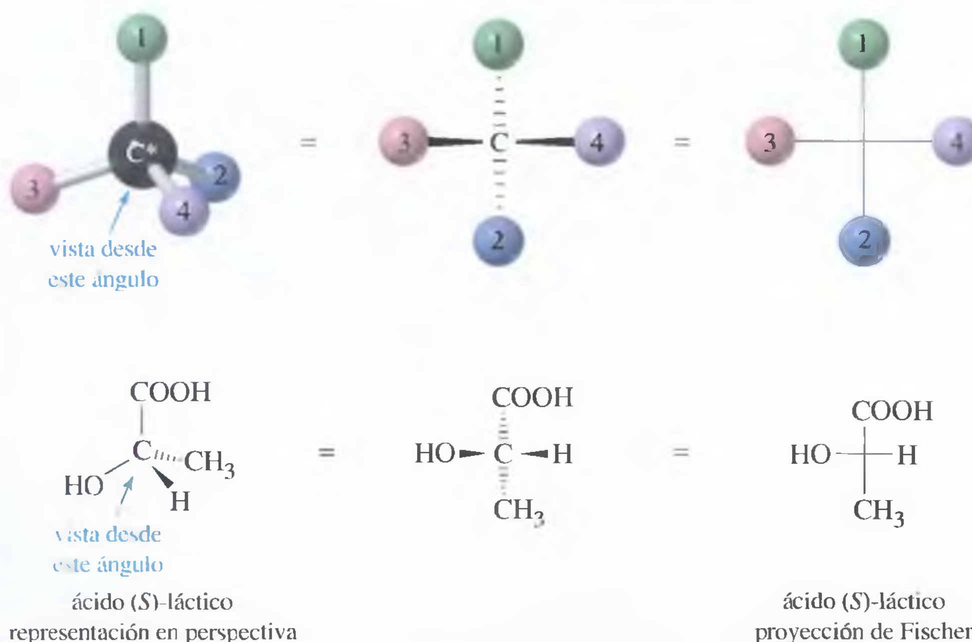
5.10 Proyecciones de Fischer

Para dar a las moléculas con carbonos asimétricos una perspectiva tridimensional sobre el plano del papel, se han utilizado líneas de rayas y cuñas. Cuando las moléculas tienen varios átomos de carbono asimétricos, la representación tridimensional es laboriosa e incómoda; además, esta complicada representación hace que sea difícil ver las semejanzas y diferencias en los grupos de estereoisómeros, cuando se realiza una comparación.

A finales del siglo XX, Emil Fischer estudió la estereoquímica de los azúcares (Capítulo 23), que contienen siete átomos de carbono asimétricos. Representar estas estructuras en perspectiva sería difícil y ver las diferencias estereoquímicas en las representaciones casi imposible. Fischer desarrolló una forma simbólica rápida de representar los átomos de carbono asimétricos: la **proyección de Fischer**. Esta proyección también facilita la comparación de los estereoisómeros, poniéndolos en su conformación más simétrica y enfatizando las diferencias estereoquímicas.

5.10A Representación de las proyecciones de Fischer

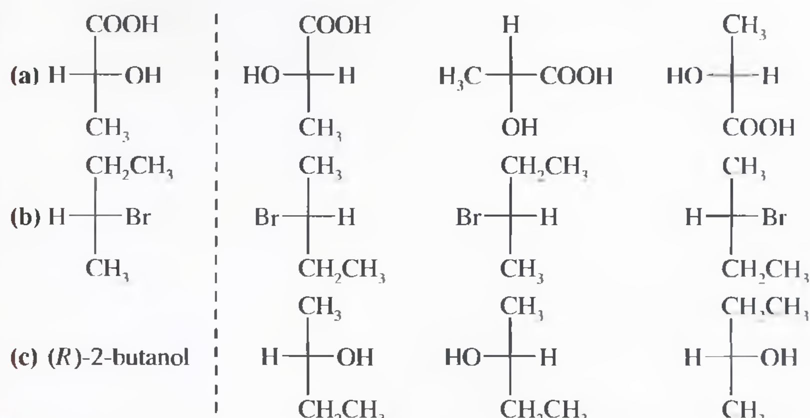
Las proyecciones de Fischer parecen una cruz, con el átomo de carbono asimétrico (generalmente no se pone) en el punto de corte de las dos líneas. Las líneas horizontales corresponderían a cuñas, es decir, a enlaces que se dirigen hacia nosotros. Las líneas verticales equivaldrían a rayas discontinuas, es decir, a enlaces que se alejarían de nosotros. La Figura 5.20 muestra la perspectiva según la proyección de Fischer. La figura central ilustra por qué a esta proyección a veces se la conoce como «convención de corbata de lazo», por la disposición de las cuñas hacia delante. El Problema 5.16 ayudará a visualizar por qué se utiliza la proyección de Fischer.



◀ **Figura 5.20**
La proyección de Fischer utiliza una cruz para representar un átomo de carbono asimétrico. Las líneas horizontales se proyectan hacia el observador y las líneas verticales se alejan del observador.

PROBLEMA 5.16

Para cada grupo de los ejemplos siguientes, haga el modelo de la primera estructura y diga qué relación tiene el resto de las estructuras con la primera. Ejemplos de relación: mismo compuesto, enantiómero, isómero estructural.



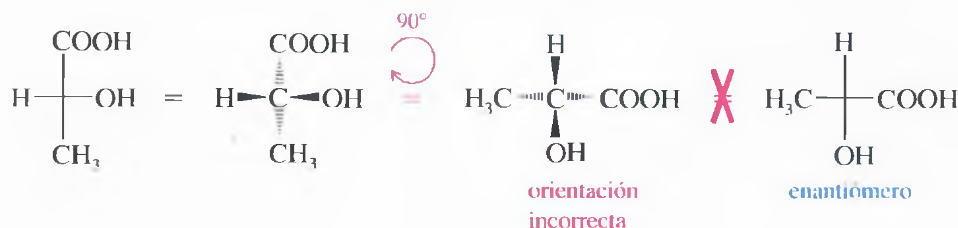
Al resolver el Problema 5.16, habrá notado que las proyecciones de Fischer que difieren en una rotación de 180° son las mismas. Cuando una proyección de Fischer se gira 180° (dentro del plano del papel), los enlaces que están en la vertical (líneas rayadas) siguen en la vertical y lo mismo pasa con los enlaces que están en la horizontal. Se siguen manteniendo las «líneas horizontales hacia delante y las verticales hacia atrás».

La rotación de 180° está permitida.



Por otro lado, si una proyección de Fischer se girara 90°, la configuración cambiaría y el observador se confundiría. La proyección inicial tiene los grupos verticales hacia atrás (líneas de rayas) y los grupos horizontales hacia delante. Cuando la proyección se gira 90°, los enlaces verticales se transforman en horizontales y viceversa. El observador asume que los enlaces horizontales van hacia delante y los verticales hacia atrás, por lo que se ve una molécula diferente (el enantiómero de la primera molécula).

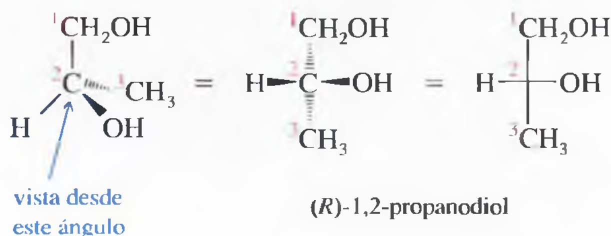
La rotación de 90° no es conveniente, pues puede conducir a confusiones.



Cuando se comparan proyecciones de Fischer, éstas no se pueden rotar 90° y plegarlas sobre sí mismas, pues obtendríamos una configuración diferente a la inicial. Cada una de estas operaciones da una representación incorrecta de la molécula. La proyección de Fischer debe permanecer en el plano del papel y sólo se puede girar 180° (dentro del plano del papel).

La última regla para representar proyecciones de Fischer ayuda a asegurar que éstas no se puedan girar 90°. Esta regla obliga a representar la cadena de carbonos en la línea

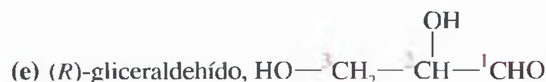
vertical de la proyección de Fischer, generalmente utilizando la numeración (según la IUPAC) de arriba hacia abajo. En la mayoría de los casos, esta numeración coloca al sustituyente con el carbono más oxidado arriba. Por ejemplo, para representar el (*R*)-1,2-propanodiol mediante una proyección de Fischer, se deberían colocar los tres átomos de carbono en la vertical. El C1 se coloca arriba y el C3 abajo.



PROBLEMA 5.17

Represente una proyección de Fischer para cada compuesto. Recuerde que el cruce representa un átomo de carbono asimétrico y la cadena de carbonos debería estar colocada en la vertical, con la numeración, según la IUPAC, de arriba hacia abajo.

(a) (*S*)-1,2-propanodiol **(b)** (*R*)-2-bromo-1-butanol
(c) (*S*)-1,2-dibromobutano **(d)** (*R*)-2-butanol

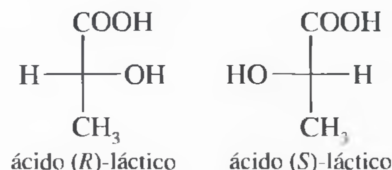


SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

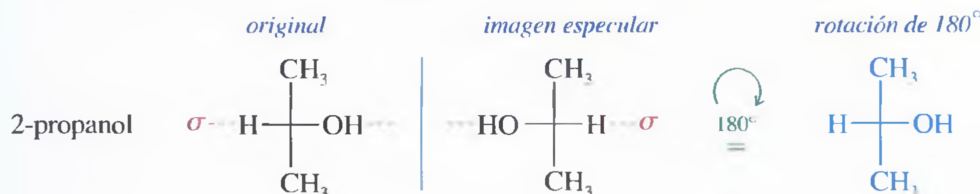
Cuando se intercambian dos grupos en una proyección de Fischer (o en una representación en perspectiva) se invierte la configuración de la molécula de (*R*) a (*S*) o de (*S*) a (*R*).

5.10B Representación de imágenes especulares de las proyecciones de Fischer

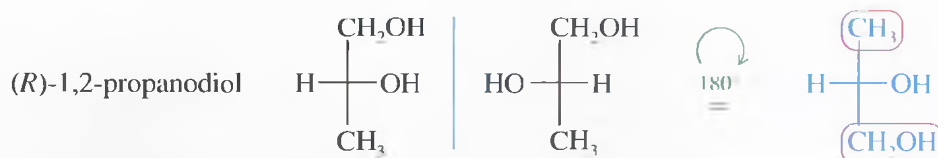
¿Cómo se representan las imágenes especulares de las moléculas en una proyección de Fischer? En la representación en perspectiva, la regla era intercambiar la izquierda por la derecha y mantener igual las otras posiciones (arriba y abajo, frontal y posterior). Esta regla también se aplica en las proyecciones de Fischer. Se intercambian los grupos de la parte horizontal de la cruz, poniendo el de la izquierda a la derecha y viceversa, y dejando igual el resto de los grupos.



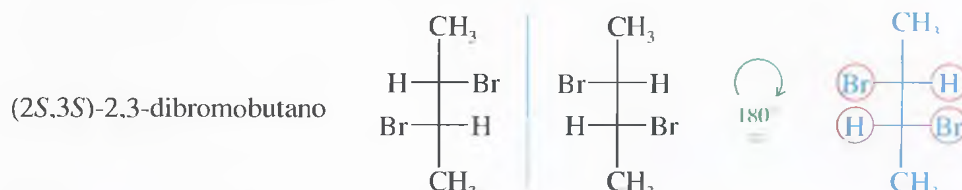
Buscar enantiómeros es bastante sencillo cuando se usan proyecciones de Fischer. Si las proyecciones de Fischer se han dibujado correctamente (la cadena de carbonos en la vertical) y si la imagen especular no es igual que la estructura original, después de haberla girado 180° en el plano del papel, las dos imágenes especulares son enantiómeros. En los siguientes ejemplos, cualquier grupo que no se superponga después de realizar una rotación de 180° se ha rodeado de un círculo rojo.



Estas imágenes especulares son iguales. El 2-propanol es aquiral.

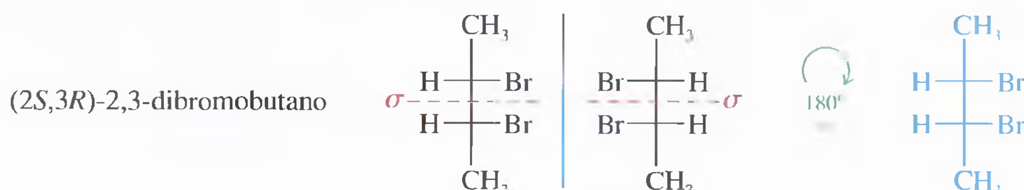


Estas imágenes especulares son diferentes. El 1,2-propanodiol es quiral.



Estas imágenes especulares son diferentes. Esta estructura es quiral.

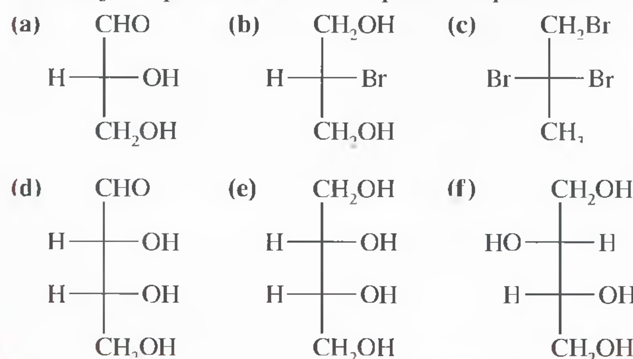
Los planos de simetría especulares son muy fáciles de identificar a partir de una proyección de Fischer, ya que esta proyección suele ser la conformación más simétrica. En el primer ejemplo anterior y en el que se propone a continuación, los planos de simetría están indicados en rojo; estas moléculas con planos de simetría no pueden ser quirales.



Estas imágenes especulares son iguales. Esta estructura es aquiral.

PROBLEMA 5.18

Para cada proyección de Fischer:
(1) Construya un modelo.
(2) Represente la imagen especular.
(3) Determine si la imagen especular es igual, o diferente, de la estructura original.
(4) Dibuje los planos de simetría especulares que se deducen de las proyecciones de Fischer.

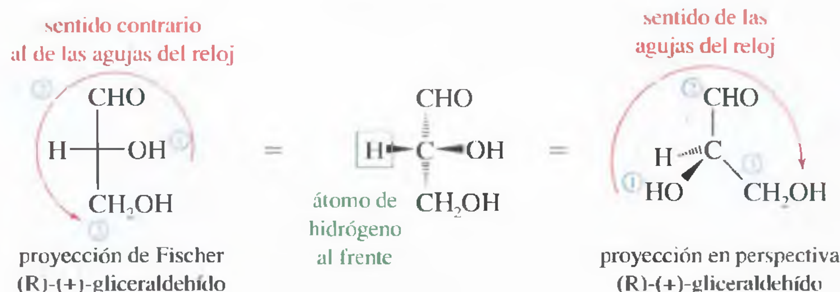


5.10C Asignación de configuraciones (*R*) y (*S*) para las proyecciones de Fischer

El convenio Cahn-Ingold-Prelog (Sección 5.3) puede ser aplicado a las estructuras que se representan utilizando proyecciones de Fischer. Repasemos las dos reglas que se utilizan para asignar (*R*) o (*S*): (1) se asignan prioridades a los grupos enlazados al átomo de carbono asimétrico; (2) se pone el grupo de menor prioridad (normalmente el H) detrás y se dibuja una flecha desde el grupo 1 hacia el grupo 2 y de éste hacia el 3. Si la flecha va en el sentido de las agujas del reloj la configuración es (*R*) y si va en sentido contrario es (*S*).

La configuración (R) o (S) también se puede determinar directamente a partir de la proyección de Fischer, sin tener que hacer la representación en perspectiva. El átomo de menor prioridad es generalmente el hidrógeno. En la proyección de Fischer, la cadena de carbonos está en la línea vertical, por lo que el átomo de hidrógeno está en la horizontal y proyectado hacia fuera. Una vez asignadas las prioridades, se puede dibujar una flecha desde el grupo 1 a través del 2 y hacia el 3, y ver el camino que sigue. Si la molécula se girara, de forma que el hidrógeno quedara hacia atrás, como en la definición de (R) y (S), la flecha giraría en otro sentido. Si se gira la flecha mentalmente, se puede asignar la configuración.

A modo de ejemplo, considere la proyección de Fischer de uno de los enantiómeros del gliceraldehído. La primera prioridad es la del grupo —OH, seguida del grupo —CHO y del grupo —CH_2OH. El átomo de hidrógeno recibe la menor prioridad. La flecha desde el grupo 1 a través del 2 y hacia el 3 va en sentido contrario al de las agujas del reloj en la proyección de Fischer. Si se gira la molécula, de forma que el hidrógeno quede atrás, la flecha va en el sentido de las agujas del reloj, por lo que es el enantiómero (R) del gliceraldehído.

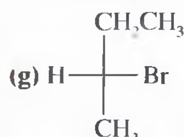


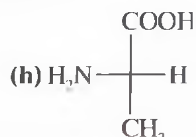
proyección de Fischer (R)-(+)-gliceraldehído

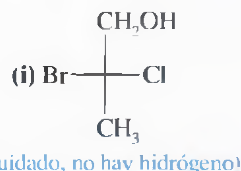
proyección en perspectiva (R)-(+)-gliceraldehído

PROBLEMA 5.19

Para cada proyección de Fischer, señale cada átomo de carbono asimétrico como (R) o (S).
Estructuras **(a)**-**(f)** del Problema 5.18.







SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Para nombrar (R) y (S) a partir de las proyecciones de Fischer con el hidrógeno en el enlace horizontal (hacia el observador), se han de aplicar las reglas habituales pero la asignación R,S que se deduce del sentido de avance del sustituyente de mayor prioridad hacia el de menor prioridad, ha de ser la contraria.

RESUMEN Las proyecciones de Fischer y su uso

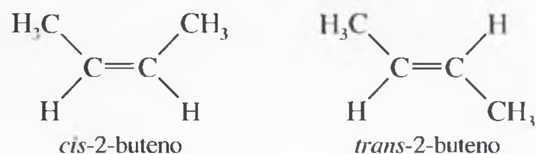
1. Son más útiles para los compuestos que tienen más de un átomo de carbono asimétrico.
2. Los carbonos asimétricos son los puntos de cruce.
3. En las líneas verticales se proyectan los enlaces que se alejan del observador y en las horizontales los que se acercan al observador.
4. La cadena de carbonos se coloca en la vertical, con la numeración según la IUPAC, de arriba hacia abajo. En la mayoría de los casos, el grupo que tiene el carbono más oxidado (carbono enlazado al O, halógenos, etc.) se coloca arriba.
5. La proyección completa se puede girar 180° (pero no 90°) en el plano del papel, sin cambiar su estereoquímica.
6. Cuando en un carbono asimétrico se intercambian dos grupos (por ejemplo, los de la línea horizontal) se invierte la configuración de ese estereocentro.

5.11 Diastereómeros o diastereoisómeros

Los *estereoisómeros* se definen como isómeros cuyos átomos están enlazados en el mismo orden (poseen la misma conectividad), pero difieren en cómo están orientados en el espacio. Acabamos de estudiar detalladamente los enantiómeros (isómeros que son imágenes especulares). Hay otros estereoisómeros que se denominan **diastereómeros**, o **diastereoisómeros,** que se definen como *estereoisómeros que no son imágenes especulares.* La mayoría de los diastereómeros son o bien isómeros geométricos, o compuestos que contienen dos o más centros quirales (generalmente carbonos asimétricos).

5.11A Isomería *cis-trans* en dobles enlaces

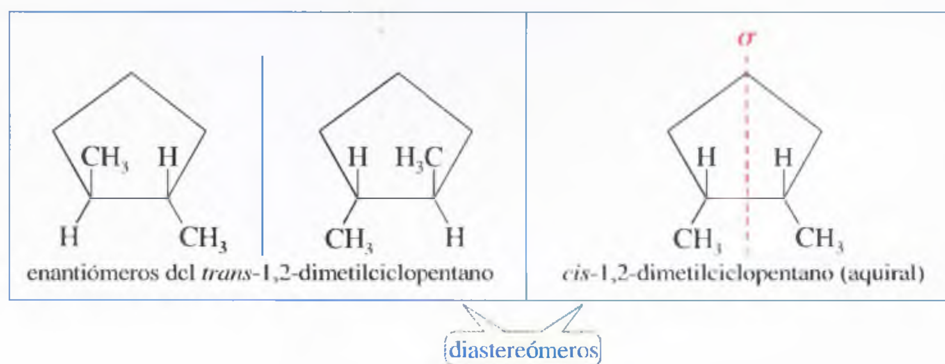
Ya se ha visto una clase de diastereómeros, los **isómeros *cis-trans***, o **isómeros geométricos**. Por ejemplo, hay dos isómeros del 2-buteno:



Estos estereoisómeros no son imágenes especulares uno de otro, por lo que no son enantiómeros, son diastereómeros[4].

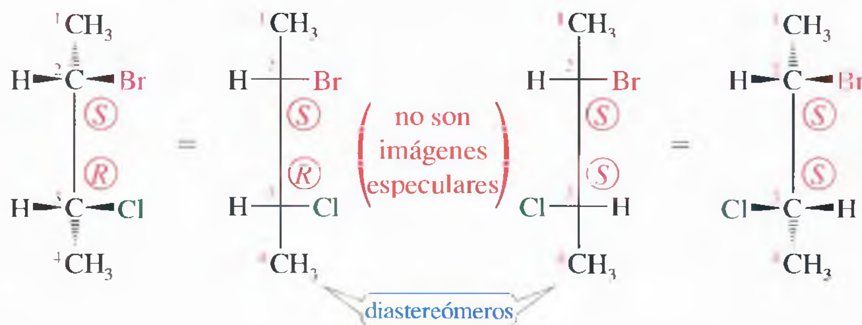
5.11B Isomería *cis-trans* en anillos

La isomería *cis-trans* también es posible cuando hay un anillo disustituido. El *cis-* y el *trans*-1,2-dimetilciclopentano son isómeros geométricos y también diastereómeros. El diastereómero *trans* tiene un enantiómero, pero el diastereómero *cis* tiene un plano especular interno de simetría, por lo que es aquiral.



5.11C Diastereómeros de moléculas con dos o más centros quirales

Además de los isómeros geométricos, la mayoría del resto de los compuestos que presentan diastereoisomería tienen dos o más centros quirales, generalmente átomos de carbono asimétricos. Por ejemplo, el 2-bromo-3-clorobutano tiene dos átomos de carbono asimétricos y existe en dos formas diastereoméricas (representadas abajo). Construya los dos modelos moleculares de estos dos estereoisómeros.

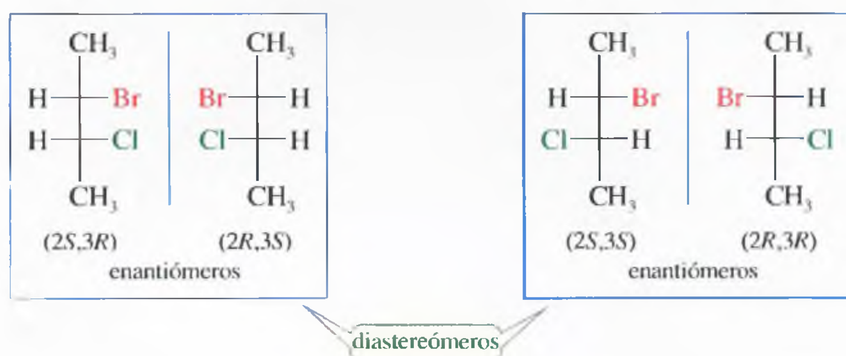


Estas dos estructuras no son iguales, son estereoisómeros porque difieren en la orientación de sus átomos en el espacio; sin embargo, no son enantiómeros, ya que no son imágenes especulares una de otra: C2 tiene configuración (*S*) en las dos estructuras, mientras que C3 tiene configuración (*R*) en la estructura de la izquierda y (*S*) en la de la derecha. Los átomos de carbono C3 son imágenes especulares uno de otro, pero los átomos de carbono C2 no. Si estos dos compuestos fuesen imágenes especulares uno de otro, los dos carbonos asimétricos tendrían que ser imágenes especulares.

---

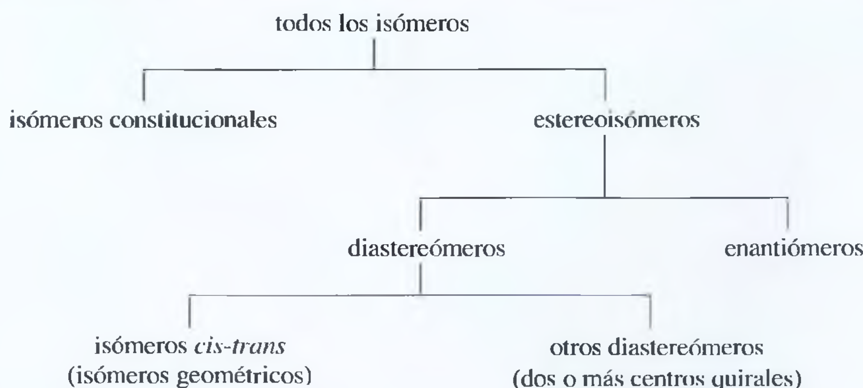
[3] *Nota de los traductores: véase* la nomenclatura *E*/*Z* de los isómeros geométricos en los alquenos, en la p. 279.

Como estos compuestos son estereoisómeros pero no enantiómeros, tienen que ser diastereómeros, por lo tanto, hay un total de cuatro estereoisómeros del 2-bromo-3-clorobutanos: dos pares de enantiómeros. Cada miembro de un par de enantiómeros es un diastereómero de cada uno de los miembros del otro par.



A continuación, se pone en forma de diagrama la relación existente entre todos los tipos de isómeros vistos hasta aquí; así mismo, se dan sus definiciones resumidas.

RESUMEN Tipos de isómeros



Isómeros son compuestos diferentes con la misma fórmula molecular.

Isómeros constitucionales son isómeros que difieren en el orden en que se enlazan los átomos; es decir, tienen conexiones diferentes entre sus átomos.

Estereoisómeros son isómeros que sólo difieren en la orientación de los átomos en el espacio.

Enantiómeros son isómeros que son imágenes especulares uno de otro.

Diastereómeros o diastereoisómeros son estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro.

Isómeros *cis-trans* (isómeros geométricos) son diastereómeros que difieren en su disposición *cis-trans* en un anillo o en un doble enlace.

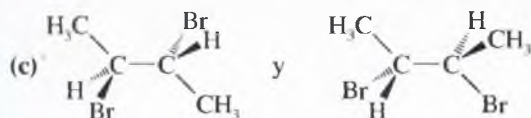
PROBLEMA 5.20

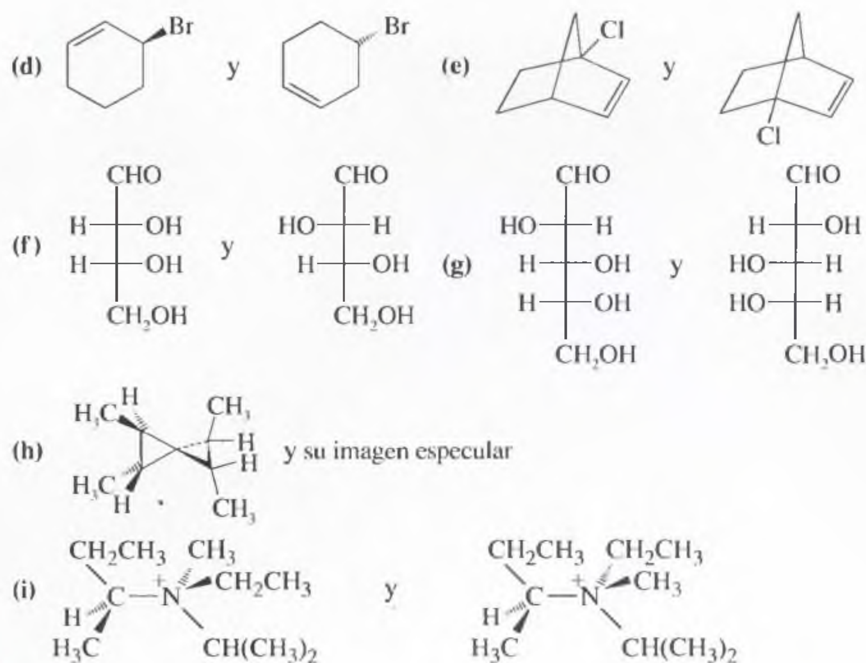
Para cada par, diga qué relación existe entre los dos compuestos. Construir modelos moleculares será de gran utilidad.

(a) (2*R*,3*S*)-2,3-dibromohexano y (2*S*,3*R*)-2,3-dibromohexano

(b) (2*R*,3*S*)-2,3-dibromohexano y (2*R*,3*R*)-2,3-dibromohexano

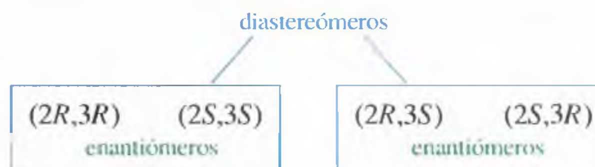
(c)





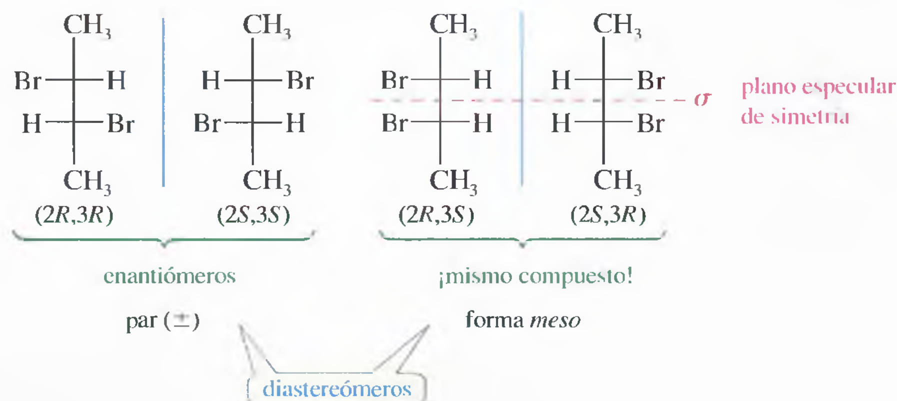
5.12 Estereoquímica de las moléculas con dos o más carbonos asimétricos

En la sección anterior, se vio que hay cuatro estereoisómeros (dos pares de enantiómeros) del 2-bromo-3-clorobutano. Estos cuatro isómeros son, simplemente, permutaciones de las configuraciones (*R*) y (*S*) de los dos átomos de carbono asimétricos, C2 y C3.



Un compuesto con *n* átomos de carbono asimétricos con frecuencia tiene 2^n estereoisómeros. Esta fórmula se conoce como la **regla 2^n**, donde *n* es el número de centros quirales (normalmente átomos de carbono asimétricos). La regla 2^n sugiere que se deberían buscar un *máximo* de 2^n estereoisómeros. No siempre se encuentran 2^n estereoisómeros, especialmente cuando dos de los átomos de carbono asimétricos tienen sustituyentes idénticos.

El 2,3-dibromobutano tiene menos de 2^n estereoisómeros, tiene dos carbonos asimétricos (C2 y C3), por lo que la regla 2^n predice un máximo de cuatro estereoisómeros. Las cuatro permutaciones de las configuraciones (*R*) y (*S*) en C2 y C3 se representan a continuación. Construya modelos moleculares de estas estructuras para compararlas.



Sólo hay tres estereoisómeros del 2,3-dibromobutano porque dos de las cuatro estructuras son idénticas. El diastereómero de la derecha es aquiral, teniendo un plano especular de simetría. Los átomos de carbono asimétricos tienen sustituyentes idénticos y el que tiene configuración (*R*) es imagen especular del que tiene configuración (*S*).

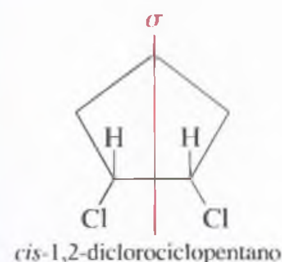
5.13 Compuestos *meso*

Los compuestos que son aquirales, aunque tengan átomos de carbono asimétricos, se denominan **compuestos *meso***. El isómero (2*R*,3*S*) del 2,3-dibromobutano es un compuesto *meso*; la mayoría de los compuestos *meso* tienen esta clase de estructura simétrica, con dos mitades de la molécula que son imágenes especulares con configuraciones opuestas. Cuando se habla de los dos diastereómeros del 2,3-dibromobutano, al diastereómero simétrico se le denomina *diastereómero meso* y al diastereómero quiral, *diastereómero* (±), ya que uno es (+) y el otro es (−).

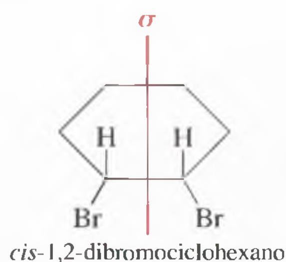
COMPUESTO *MESO*: compuesto aquiral que tiene centros quirales.

El término *meso* (del griego «medio» o «mediano») se utilizó para describir un componente aquiral de un grupo de diastereómeros, alguno de los cuales son quirales. El isómero ópticamente inactivo parece estar en el «medio», a caballo entre los isómeros dextrógiro y levógiro. La definición dada anteriormente («un compuesto aquiral con centros quirales») se puede aplicar fácilmente, sobre todo cuando se sabe que los centros quirales generalmente son átomos de carbono asimétricos.

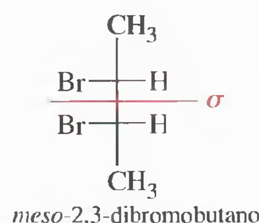
Ya se han visto otros compuestos *meso*, a pesar de no haberlos nombrado. Por ejemplo, el isómero *cis* del 1,2-diclorociclopentano tiene dos átomos de carbono asimétricos, pero es aquiral, esto hace que sea un compuesto *meso*; el *cis*-1,2-dibromociclohexano no es simétrico en su conformación de silla, pero está formado por cantidades iguales de dos conformaciones de silla enantioméricas en equilibrio rápido, esto justifica que cuando se mira la molécula en su conformación plana simétrica se aprecia que es aquiral y por tanto es una forma *meso*. En compuestos acíclicos, la proyección de Fischer ayuda a mostrar la simetría de los compuestos *meso*.



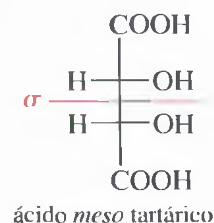
cis-1,2-diclorociclopentano



cis-1,2-dibromociclohexano



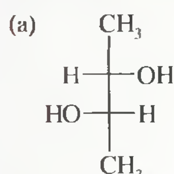
meso-2,3-dibromobutano

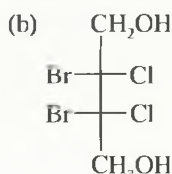


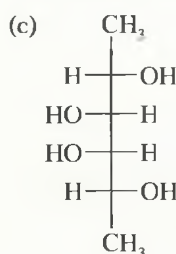
ácido *meso* tartárico

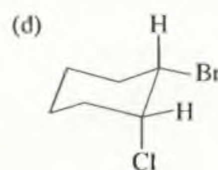
PROBLEMA RESUELTO 5.7

Determine cuál de los compuestos siguientes es quiral. Señale con un asterisco (*) los átomos de carbono asimétricos y represente las imágenes especulares. Indique los compuestos *meso* (utilice los modelos moleculares para hacer un seguimiento más fácil del ejercicio).

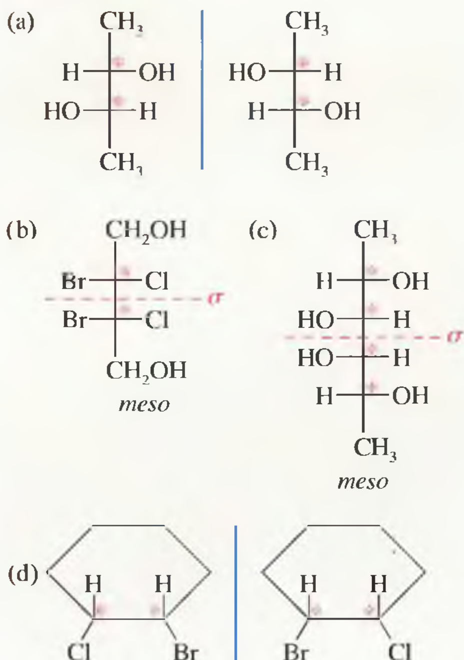
(a)


(b)


(c)


(d)


SOLUCIÓN



Este compuesto *no* tiene plano de simetría y se puede suponer que es quiral. Si se representa la imagen especular se ve que no es superponible con la estructura original. Éstos son los enantiómeros de un compuesto quiral.

Tanto (b) como (c) tienen planos especulares de simetría y son aquirales. Como tienen átomos de carbono asimétricos y son aquirales, son formas *meso*.

La representación de este compuesto en su conformación más simétrica (plana) muestra que no tiene un plano especular de simetría. Cuando se representa la imagen especular, se ve que es un enantiómero.

PROBLEMA RESUELTO 5.8

Se puede definir un compuesto *meso* como «un compuesto aquiral con estereocentros». ¿Por qué esta definición es incompleta?

SOLUCIÓN

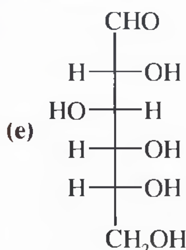
Un estereocentro o centro estereogénico es un átomo en el que el intercambio de dos grupos da lugar a un nuevo estereoisómero. Los estereocentros o centros estereogénicos incluyen tanto los centros quirales como los carbonos con dobles enlaces, dando lugar a los isómeros *cis-trans*. Por ejemplo, los isómeros del 2-buteno son aquirales y contienen estereocentros (rodeados de un círculo), por lo que encajarían en esta definición; no obstante, no tienen diastereómeros quirales, por lo que no es correcto nombrarlos como formas *meso*.

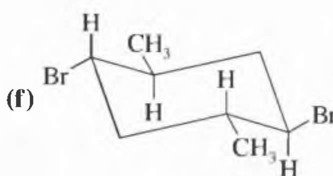


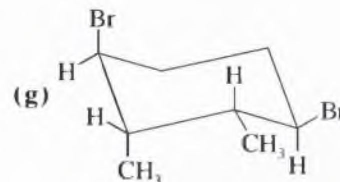
PROBLEMA 5.21

¿Cuáles de los siguientes compuestos son quirales? Represente cada compuesto en su conformación más simétrica, señale con un asterisco (*) los átomos de carbono asimétricos y represente los planos especulares. Señale los compuestos *meso*. Si se prefiere se pueden utilizar proyecciones de Fischer.

(a) *meso*-2,3-dibromo-2,3-diclorobutano **(b)** (±)-2,3-dibromo-2,3-diclorobutano
(c) butano **(d)** (2*R*,3*S*) $HOCH_2—CHBr—CHOH—CH_2OH$

(e)


(f)


(g)


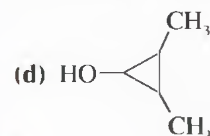
PROBLEMA 5.22

Represente todos los estereoisómeros posibles para cada estructura. Diga qué relación (enantiómeros, diastereómeros, etc.), hay entre los isómeros. Señale los isómeros *meso* y represente los planos especulares de simetría.









5.14 Configuración absoluta y relativa

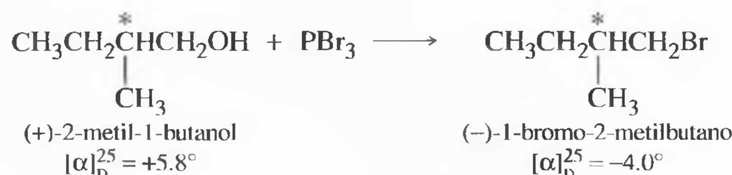
A lo largo del estudio de la estereoquímica, se han hecho representaciones tridimensionales y se ha hablado de carbonos asimétricos con configuraciones (*R*) o (*S*). Estas formas de describir la configuración de un centro quiral son absolutas, es decir, dan la orientación real de los átomos en el espacio. Se dice que estos métodos de representación especifican la **configuración absoluta** de la molécula; por ejemplo, dado el nombre «(*R*)-2-butanol», cualquier químico puede construir un modelo molecular apropiado o dibujar una representación tridimensional de la molécula.

CONFIGURACIÓN ABSOLUTA: representación estereoquímica detallada de una molécula, que incluye cómo están dispuestos los átomos en el espacio. Alternativamente, la configuración (*R*) o (*S*) en cada centro quiral.

Los químicos han determinado las configuraciones absolutas de muchos compuestos quirales desde 1951, cuando la cristalografía por rayos X se utilizó por primera vez para encontrar la orientación de los átomos en el espacio. Antes de 1951, no había forma de relacionar las representaciones estereoquímicas con los enantiómeros y sus rotaciones[5]; no se conocían las configuraciones absolutas, sin embargo, fue posible correlacionar la configuración de un compuesto con otro, y mostrar que dos compuestos tienen la misma configuración o configuraciones opuestas. Cuando un compuesto se transforma en otro y no se rompen los enlaces del átomo de carbono asimétrico (el carbono asimétrico no está implicado en la reacción) se sabe que el producto puede tener la misma **configuración relativa** que el precursor, incluso aunque no se pueda determinar la configuración absoluta de cada compuesto.

CONFIGURACIÓN RELATIVA: relación determinada experimentalmente entre las configuraciones de dos moléculas, incluso aunque no se conozca la configuración absoluta de cada una.

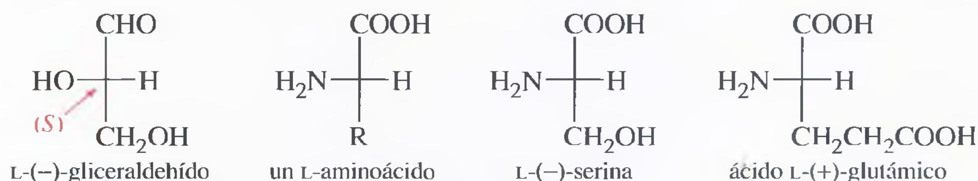
Por ejemplo, la sustancia ópticamente activa 2-metil-1-butanol reacciona con PBr_3 para dar lugar al compuesto ópticamente activo 1-bromo-2-metilbutano. En esta reacción no se rompe ninguno de los enlaces del átomo de carbono asimétrico, por lo que el producto tendrá la misma configuración en el carbono asimétrico que la sustancia inicial.



Se dice que el (+)-2-metil-1-butanol y el (−)-1-bromo-2-metilbutano tienen la misma configuración relativa, incluso aunque no se sepa si son (*R*) o (*S*), a menos que se relacionen con un compuesto cuya configuración absoluta se haya establecido por cristalografía de rayos X[5].

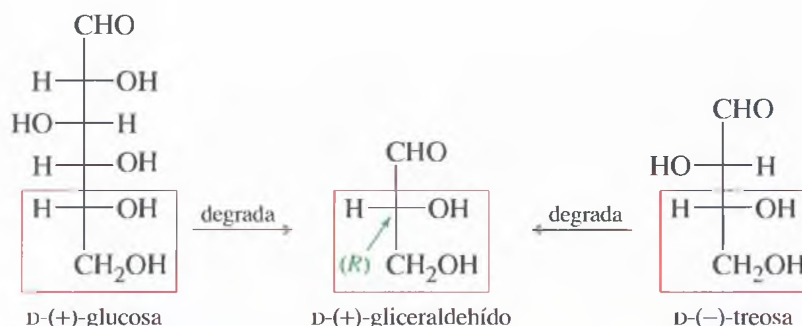
[5] *Nota de los traductores:* la difracción de rayos X convencional no permite establecer configuraciones absolutas de moléculas, pero sí la variante de esta técnica denominada *dispersión de rayos X anómala*, descubierta por el holandés J. M. Bijvoet en 1951.

Antes de descubrir la cristalografía de rayos X, se utilizaban varios métodos para comparar las configuraciones relativas de los compuestos quirales con las de los compuestos de referencia. Sólo uno de esos métodos se utiliza en la actualidad: el **sistema D-L**, también conocido como *convenio de Fischer-Rosanoff*. Las configuraciones de los azúcares y de los aminoácidos se relacionaron con los enantiómeros del gliceraldehído. A los compuestos con la misma configuración relativa que el (+)-gliceraldehído se les asignó el prefijo D y a los que tenían la configuración relativa del (−)-gliceraldehído se les asignó el prefijo L.



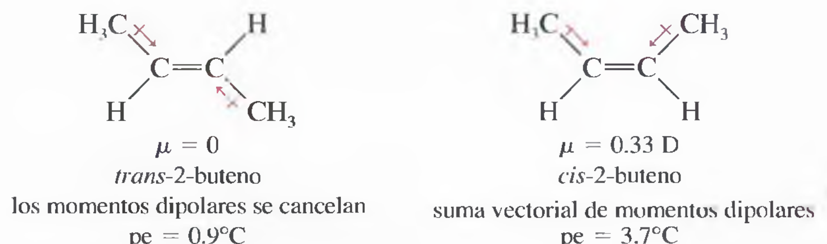
Ahora sabemos las configuraciones absolutas de los enantiómeros del gliceraldehído. El enantiómero (+) tiene configuración (*R*), con el grupo hidroxilo (OH) a la derecha en la proyección de Fischer. El enantiómero (−) tiene configuración (*S*), con el grupo hidroxilo a la izquierda. La mayoría de los aminoácidos naturales tienen configuración L, con el grupo amino (NH_2) a la izquierda en la proyección de Fischer.

Los azúcares tienen varios átomos de carbono asimétricos, pero pueden ser degradados hasta gliceraldehído cuando se oxidan por su extremo aldehídico (en el Capítulo 23 se estudiarán estas reacciones). La mayoría de los azúcares naturales se degradan a (+)-gliceraldehído, por lo que se les pone el prefijo D. Esto quiere decir que el carbono asimétrico inferior del azúcar tiene el grupo hidroxilo (OH) a la derecha en la proyección de Fischer.

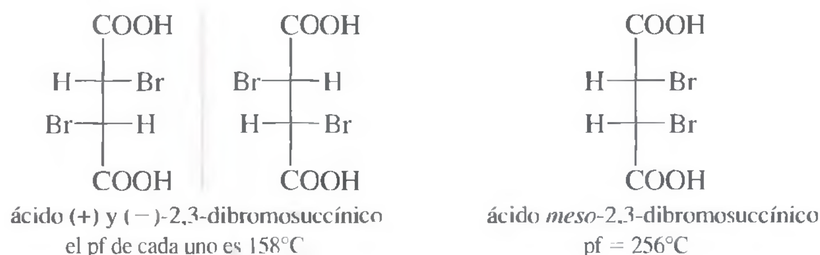


5.15 Propiedades físicas de los diastereómeros

Se ha visto que los enantiómeros tienen propiedades físicas idénticas a excepción del sentido en el que giran el plano de polarización de la luz planopolarizada. Por otra parte, los diastereómeros generalmente tienen propiedades físicas diferentes. Por ejemplo, considere los diastereómeros del 2-buteno (representados a continuación). La simetría del *trans*-2-buteno hace que los momentos dipolares de los enlaces se cancelen. Los momentos dipolares en el *cis*-2-buteno no se cancelan, se suman para dar lugar a un momento dipolar molecular. Las atracciones dipolo-dipolo del *cis*-2-buteno hacen que su punto de ebullición sea más alto que el del *trans*-2-buteno.



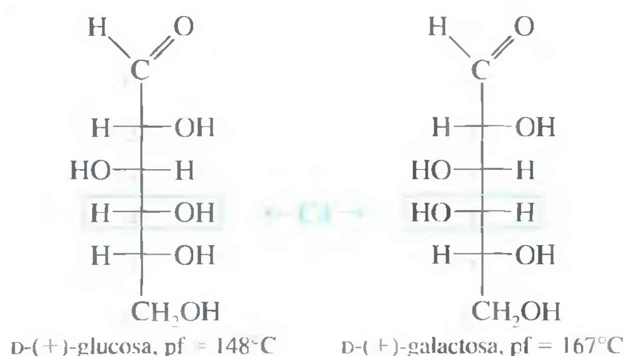
Los diastereómeros que no son isómeros geométricos también tienen propiedades físicas diferentes. Los dos diastereómeros del ácido 2,3-dibromosuccínico tienen puntos de fusión que difieren en casi 100°C.



ácido (+) y (−)-2,3-dibromosuccínico
el pf de cada uno es 158°C

ácido *meso*-2,3-dibromosuccínico
pf = 256°C

Muchas de las hexosas (azúcares) de importancia son diastereómeros de la glucosa. Todos estos diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes. Por ejemplo, la glucosa y la galactosa son azúcares diastereoméricos que sólo se diferencian en la configuración de un átomo de carbono asimétrico, el C4.



D-(+)-glucosa, pf = 148°C   D-(+)-galactosa, pf = 167°C

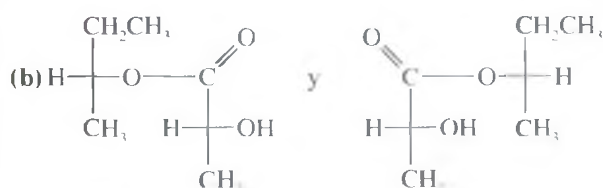
Como los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, se pueden separar por métodos físicos ordinarios como la destilación, recristalización y cromatografía. Como se verá en la próxima sección, la separación de enantiómeros es un proceso más difícil.

PROBLEMA 5.23

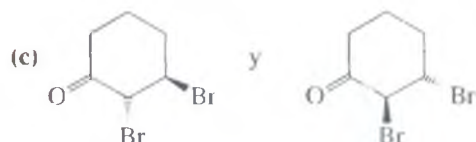
¿Cuál de los siguientes pares de compuestos se podría separar por recristalización o destilación?

(a) ácido *meso*-tartárico y ácido (±)-tartárico (HOOC—CHOH—CHOH—COOH)

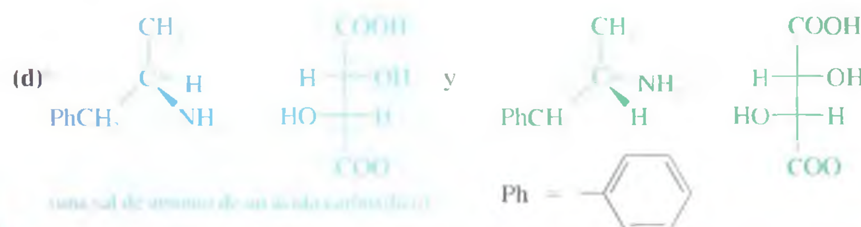
(b)



(c)



(d)

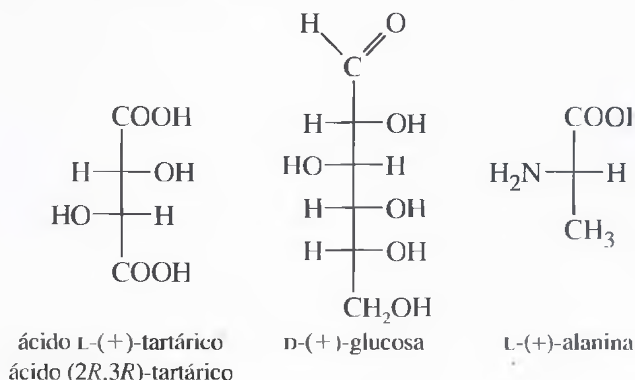


5.16 Resolución de enantiómeros

Los enantiómeros puros de los compuestos ópticamente activos con frecuencia se obtienen aislándolos de fuentes biológicas. La mayor parte de las moléculas ópticamente activas se encuentran como un solo enantiómero en los organismos vivos. Por ejemplo, el ácido (+)-tartárico se puede aislar del precipitado que forma la levadura durante la fermentación del vino; la (+)-glucosa se obtiene a partir de muchos compuestos azucarados, como las uvas, la remolacha azucarera, la caña de azúcar y la miel; la alanina es un aminoácido que se encuentra en las proteínas como enantiómero (+).



Los sedimentos del vino habitualmente contienen sales de ácido tartárico. El corcho de vino que se muestra en la imagen lleva cristales de la sal de potasio del ácido L-(+)-tartárico.

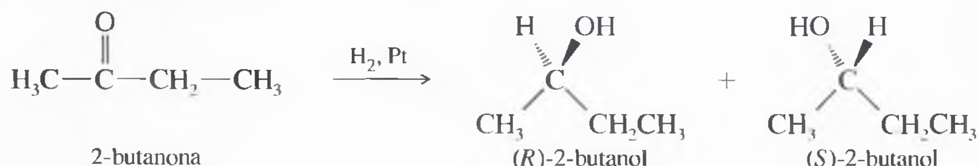


ácido L-(+)-tartárico
ácido (2*R*,3*R*)-tartárico

D-(+)-glucosa

L-(+)-alanina

No obstante, cuando se sintetiza un compuesto quiral a partir de reactivos aquirales, se obtiene una mezcla racémica: por ejemplo, se ha visto que la reducción de la 2-butanona (aquiral) a 2-butanol (quiral) da una mezcla racémica:



2-butanona

(*R*)-2-butanol

(*S*)-2-butanol

Si se necesita un enantiómero del 2-butanol, se ha de encontrar una forma de separarlo del otro enantiómero. La separación de enantiómeros se denomina **resolución** y es un proceso diferente al de las separaciones físicas corrientes. Se necesita un sistema quiral para la resolución de enantiómeros, como un compuesto quiral (reactivo, disolvente o catalizador) o una técnica (cromatografía sobre soporte quiral). A este sistema quiral se le denomina **agente de resolución**.

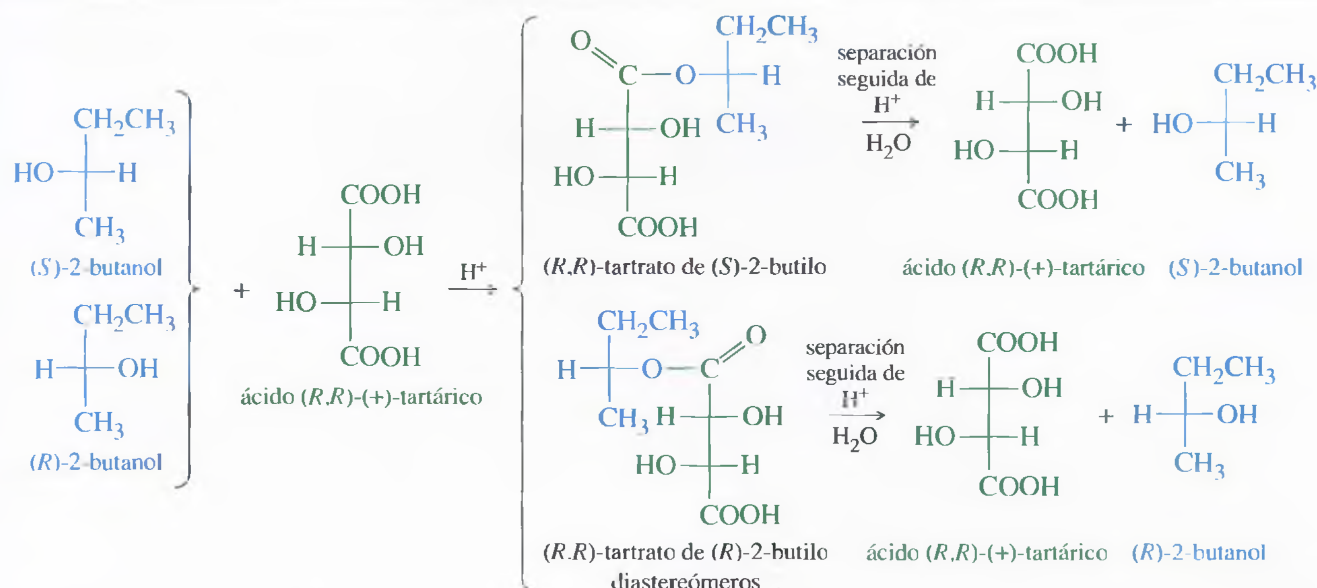
En 1848, Louis Pasteur observó que una sal del ácido (±)-tartárico racémico formaba dos tipos de cristales que eran imágenes especulares entre sí. Utilizando un microscopio y unas pinzas, separó físicamente los cristales enantioméricos. Encontró que las soluciones hechas a partir de los cristales de uno de los enantiómeros giraban el plano de polarización de la luz en un sentido y las soluciones hechas con los cristales del otro enantiómero lo giraban en sentido opuesto. Pasteur había conseguido la primera resolución macroscópica de enantiómeros. Desgraciadamente, pocos compuestos racémicos cristalizan en forma de cristales enantioméricos separados, por lo que se requieren otros métodos de separación.



Ilustración de Louis Pasteur trabajando en el laboratorio. Sin duda, está contemplando las implicaciones de la enantiomería en los cristales de ácido tartárico.

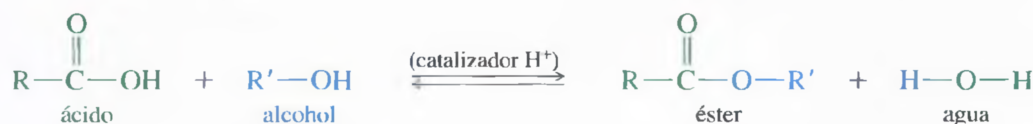
5.16A Resolución química de enantiómeros

El método tradicional para resolver una mezcla racémica en sus enantiómeros consiste en utilizar un producto natural enantioméricamente puro que se combine con el compuesto a resolver. Cuando los enantiómeros de la mezcla racémica se combinan con la sustancia enantiopura (que actúa como agente de resolución), se obtiene un par de diastereómeros. Estos diastereómeros se separan (dadas sus propiedades físicas diferentes) y, a continuación, el agente de resolución se «libera» químicamente de cada uno de los diastereómeros, lo que permite obtener los dos enantiómeros por separado y reciclar el agente de resolución.

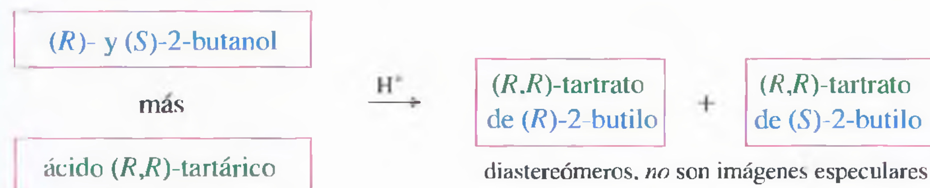


▲ Figura 5.21
Formación de los tartratos de (*R*)- y (*S*)-2-butilo. La reacción de un enantiómero puro de un compuesto con una mezcla racémica de otro compuesto da lugar a una mezcla de diastereómeros. La separación de los diastereómeros, seguida de hidrólisis, da lugar a los enantiómeros resueltos.

A continuación se explicará cómo se resuelve una mezcla racémica de (*R*)- y (*S*)-2-butanol. Se necesita un agente de resolución que reaccione con un alcohol que esté disponible en un estado enantioméricamente puro. Por ejemplo, un ácido carboxílico enantiopuro se combinaría con el alcohol racémico para formar una mezcla de ésteres diastereoméricos. A pesar de que todavía no se ha estudiado la química de los ésteres (Capítulo 21), la siguiente ecuación muestra cómo pueden combinarse un ácido y un alcohol con la pérdida de agua.



En nuestro caso se necesita un agente de resolución enantiopuro, fácilmente asequible, como un ácido quiral ópticamente puro que reaccione con el 2-butanol. Cualquier industria vinícola proporciona grandes cantidades de ácido (+)-tartárico puro. La Figura 5.21 muestra cómo los ésteres diastereoméricos se forman cuando el (*R*)- y el (*S*)-2-butanol reaccionan con ácido (+)-tartárico. Esta reacción se puede representar esquemáticamente de la forma siguiente:



Los diastereómeros del tartrato de 2-butilo tienen propiedades físicas diferentes y se pueden separar por destilación, recristalización o cromatografía. La separación de los diastereómeros da lugar a dos ésteres diastereoméricos que se recogen en dos recipientes diferentes, a continuación se separa el agente de resolución de los dos enantiómeros del 2-butanol utilizando la reacción inversa a la de formación del éster; se añade un ácido mineral como catalizador y un exceso de agua para que se produzca la hidrólisis del éster, y el equilibrio se desplace hacia la formación del ácido y del alcohol:



La hidrólisis del tartrato de (*R*)-2-butilo da lugar a (*R*)-2-butanol y ácido (+)-tartárico, y la hidrólisis del tartrato de (*S*)-2-butilo da lugar a (*S*)-2-butanol y ácido (+)-tartárico. El ácido tartárico recuperado es barato y no tóxico, y probablemente su reciclaje no sea un aspecto clave del proceso, pero muchos otros agentes de resolución quirales son muy caros, por lo que se han de recuperar y reciclar.

PROBLEMA 5.24

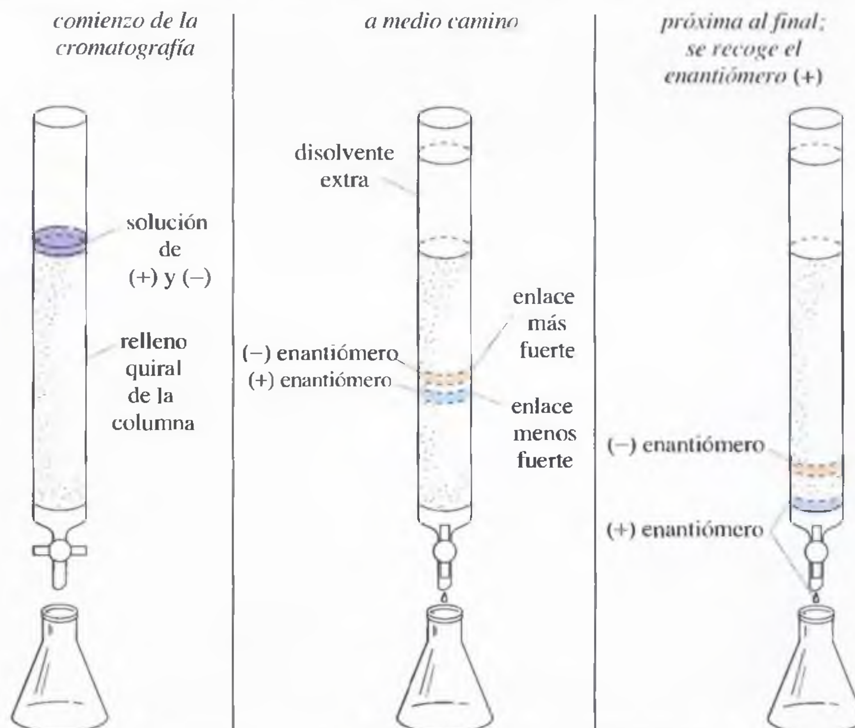
Para mostrar que el (*R*,*R*)-tartrato de (*R*)-2-butilo y el (*R*,*R*)-tartrato de (*S*)-2-butilo no son enantiómeros, represente y nombre las imágenes especulares de estos compuestos.

5.16B Resolución de enantiómeros por cromatografía

Los enzimas también se pueden utilizar para eliminar enantiómeros no deseados. El enzima sólo interaccionará con uno de los enantiómeros de la mezcla racémica y no modificará el otro enantiómero.

La cromatografía es un método muy útil para separar compuestos. Una clase de cromatografía consiste en hacer pasar una solución a través de una columna que contiene un material o fase estacionaria formada por partículas, de gran superficie específica, que tienden a adsorber (retener en su superficie) los compuestos orgánicos, con mayor o menor intensidad según su afinidad. Los compuestos que son adsorbidos fuertemente son retenidos más tiempo por las partículas de la fase estacionaria y tardan más tiempo en atravesar la columna que los compuestos que son adsorbidos con menos fuerza. los cuales son arrastrados más fácilmente por la fase móvil o disolvente.

En algunos casos, los enantiómeros se pueden resolver haciendo pasar la mezcla racémica a través de una columna que contenga una fase estacionaria formada por partículas cuya superficie esté revestida o asociada de forma estable a moléculas quirales, «fase estacionaria quiral» (Figura 5.22). A medida que la solución pase a través de la columna, los enantiómeros formarán complejos débiles, generalmente mediante enlaces



▶ Figura 5.22
Resolución cromatográfica de enantiómeros. Los enantiómeros del compuesto racémico forman complejos diastereoméricos con la sustancia quiral del relleno de la columna. Uno de los enantiómeros se enlaza con más fuerza que el otro, por lo que se mueve más lentamente a través de la columna.

de hidrógeno, con el relleno o fase estacionaria quiral de la columna. El disolvente fluye continuamente a través de la columna y los enantiómeros disueltos se van moviendo gradualmente, más o menos retardados, según el tiempo que tarden en formar el complejo con el relleno de la columna y según la intensidad de las interacciones (analito-fase estacionaria).

La característica especial de esta cromatografía es que los enantiómeros forman complejos diastereoméricos con el relleno quiral de la columna. Estos complejos diastereoméricos tienen propiedades físicas diferentes, también tienen energías de enlace diferentes y diferentes constantes de equilibrio de complejación. Uno de los dos enantiómeros utilizará más tiempo en formar el complejo con el relleno quiral de la columna. El enantiómero más fuertemente complejado pasa a través de la columna más lentamente y sale más tarde que el enantiómero más rápido (complejado más débilmente).

Glosario del Capítulo 5

Agente de resolución Compuesto quiral (o material quiral en una columna cromatográfica) que se utiliza para separar enantiómeros. (p. 204)

Aquiral No quiral. (p. 168)

Átomo de carbono asimétrico (átomo de carbono quiral) Átomo de carbono que está unido a cuatro grupos diferentes. (p. 170)

Átomo de carbono quiral (átomo de carbono asimétrico) Átomo de carbono que está unido a cuatro grupos diferentes. (p. 170)

Centro quiral Término de la IUPAC para un átomo que tiene una serie de ligandos en una disposición espacial que no es superponible con su imagen especular. Los átomos de carbono asimétricos son los centros de quiralidad más frecuentes. (p. 170)

Cis En el mismo lado del anillo o del doble enlace. (p. 196)

Compuesto *meso* Compuesto aquiral que contiene centros de quiralidad (generalmente átomos de carbono asimétricos). (p. 199)

Configuración absoluta Representación estereoquímica detallada de la molécula, incluyendo la disposición de los átomos en el espacio. Alternativamente, la configuración (R) o (S) en cada átomo de carbono asimétrico. (p. 201)

Configuración relativa Relación entre las configuraciones de dos moléculas, incluso aunque no se conozca la configuración absoluta de cada una. (p. 201)

Configuraciones Las dos posibles disposiciones espaciales alrededor de un centro quiral u otro estereocentro. (p. 201)

Configuraciones D-L (convenio de Fischer-Rosanoff) La configuración D tiene la misma configuración relativa que el (+)-gliceraldehído y la L, la misma que la del (−)-gliceraldehído. (p. 202)

Confórmeros (isómeros conformacionales) Estructuras que se interconvierten mediante rotación alrededor de enlaces sencillos. En la mayoría de los casos, los confórmeros se interconvierten a temperatura ambiente, por lo tanto, no son compuestos diferentes ni verdaderos isómeros[6]. (p. 187)

Convenio o nomenclatura de Cahn-Ingold-Prelog Método aceptado para designar la configuración absoluta de un centro quiral (generalmente un carbono asimétrico) como (R) o (S). (p. 175)

Dextrógiro, (+) o (d) Gira el plano de polarización de la luz en el sentido de las agujas del reloj. (p. 181)

Diastereómeros Estereoisómeros que no son imágenes especulares. (p. 195)

Enantiómeros Un par de moléculas que son imágenes especulares no superponibles; isómeros que son imágenes especulares. (p. 169)

Estereocentro (átomo estereogénico) Átomo que da lugar a estereoisómeros cuando se intercambian sus grupos. Los átomos de carbono asimétricos y los carbonos de los dobles enlaces en los alquenos *cis-trans* son los estereocentros más frecuentes. (p. 170)

Estereoisómeros Isómeros cuyos átomos están unidos en el mismo orden, pero difieren en cómo están orientados los átomos en el espacio. (p. 167)

Estereoquímica Estudio de la estructura tridimensional de las moléculas. (p. 167)

Exceso enantiomérico (e.e.) Exceso de un enantiómero en una mezcla de enantiómeros expresado como porcentaje de la mezcla. Similar a la pureza óptica. (pág.186) Algebraicamente:

$$\text{e.e} = \frac{|R - S|}{R + S} \times 100\%$$

[6] *Nota de los traductores:* si bien existen infinitas conformaciones intermedias que pueden interconvertirse mediante rotación en torno a enlaces sencillos, actualmente en la literatura científica, cuando se habla de confórmeros o isómeros conformacionales se hace referencia a las conformaciones de mínima energía.

Isómeros Compuestos diferentes con la misma fórmula molecular. (p. 197)
Isómeros *cis-trans* (isómeros geométricos) Isómeros que difieren en su disposición geométrica en un anillo o doble enlace, los isómeros *cis-trans* son una subclase de diastereómeros. (p. 196)
Isómeros constitucionales Isómeros que difieren en el orden en que están enlazados sus átomos; difieren en su conectividad o constitución. (p. 167)
Isómeros geométricos (*véase* isómeros *cis-trans*) (p. 196)
Isómeros ópticos (arcaico; *véase* enantiómeros) Compuestos con propiedades físicas idénticas excepto en la dirección en la que giran el plano de polarización de la luz planopolarizada. (p. 180)
Levógiro, (−) o (*l*) Gira el plano de polarización de la luz en sentido contrario al de las agujas del reloj. (p. 181)
Luz planopolarizada Luz compuesta de ondas que vibran en un solo plano. (p. 179)
Mezcla racémica [racemato, modificación racémica, par (±), par (*d,l*)] Mezcla de igual cantidad de enantiómeros, de forma que no es ópticamente activa. (p. 184)
Ópticamente activo Capaz de hacer girar el plano de polarización de la luz planopolarizada. (p. 180)
Plano especular interno (σ) Plano de simetría en el medio de la molécula que divide a la molécula en dos partes que son imágenes especulares la una de la otra. Una molécula con un plano especular interno de simetría no puede ser quiral. (p. 173)
Polarímetro Instrumento que mide la rotación del plano de la luz linealmente polarizada realizada por un compuesto ópticamente activo. (p. 180)
Proyección de Fischer Método para representar un átomo de carbono asimétrico como una cruz. La cadena de carbonos se coloca en la vertical, con la numeración según la IUPAC de arriba hacia abajo. Los enlaces verticales se proyectan alejándose del observador y los horizontales, hacia el observador. (p. 191)
Pureza óptica (p.o.) Rotación específica de una mezcla de dos enantiómeros, expresada como porcentaje de la rotación específica de uno de los enantiómeros puros. Similar al exceso enantiomérico. (p. 186) Algebraicamente:

$$\text{p.o.} = \frac{\text{rotación observada}}{\text{rotación del enantiómero puro}} \times 100\%$$

Quiral Diferente de su imagen especular. (p. 168)
Regla 2^n Una molécula con n átomos de carbono quirales puede tener 2^n estereoisómeros. (p. 198)
Resolución Proceso de separación de una mezcla racémica en los enantiómeros puros. La resolución requiere un agente de resolución quiral. (p. 204)
Rotación específica Medida de la habilidad de un compuesto para girar el plano de polarización de la luz planopolarizada, dada por:

$$[\alpha]_D^{25} = \frac{\alpha(\text{observada})}{c \cdot l}$$

donde c es la concentración en g/mL y l la longitud de la celda de la muestra (paso óptico) en decímetros. (p. 182)
Sistema quiral Molécula u objeto que es quiral, y cuya quiralidad puede utilizarse para diferenciar imágenes especulares de otras moléculas u objetos. (p. 183)
Superponible Idéntico en todos los aspectos. Las posiciones tridimensionales de todos los átomos coinciden cuando las moléculas se colocan una encima de otra. (p. 169)
Trans En lados opuestos de un anillo o de un doble enlace. (p. 196)

Pautas esenciales para resolver los problemas del Capítulo 5

1. Clasificar las moléculas como quirales o aquirales, e identificar los planos especulares de simetría.
2. Identificar los átomos de carbono asimétricos y nombrar según la nomenclatura (*R*) y (*S*).
3. Calcular las rotaciones específicas a partir de los datos de polarimetría.
4. Representar todos los estereoisómeros de una determinada estructura.
5. Identificar los enantiómeros, diastereómeros y los compuestos *meso*.
6. Representar las proyecciones de Fischer de los átomos de carbono asimétricos.
7. Explicar cómo difieren las propiedades físicas de los distintos tipos de estereoisómeros.
8. Sugerir cómo separar distintos tipos de estereoisómeros.

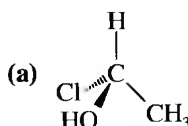
Problemas

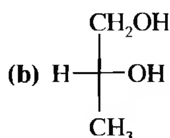
5.25 Defina brevemente cada término y ponga un ejemplo.

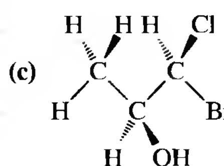
(a) (*R*) y (*S*)
(b) quiral y aquiral
(c) átomo de carbono quiral
(d) *cis* y *trans*
(e) átomo de carbono asimétrico
(f) isómeros
(g) isómeros constitucionales
(h) estereoisómeros
(i) enantiómeros
(j) proyección de Fischer
(k) diastereómeros
(l) centro quiral
(m) isómeros ópticos
(n) *meso*
(o) estereocentro
(p) mezcla racémica
(q) rotación específica
(r) dextrógiro
(s) (±) y (*d*,*l*)
(t) configuración absoluta
(u) configuración relativa
(v) configuraciones D y L

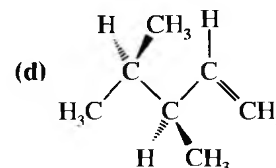
5.26 Para cada estructura:

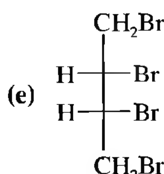
(1) Señale con un asterisco (*) los átomos de carbono asimétrico.
(2) Nombre cada átomo de carbono asimétrico como (*R*) o (*S*).
(3) Represente los planos especulares internos de simetría.
(4) Nombre la estructura como quiral o aquiral.
(5) Señale las estructuras *meso*.

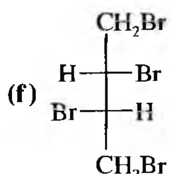
(a) 

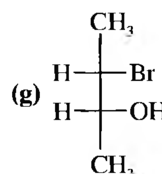
(b) 

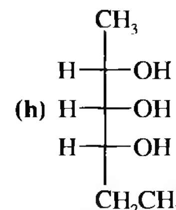
(c) 

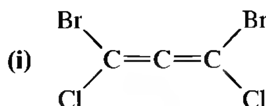
(d) 

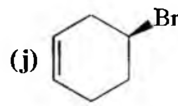
(e) 

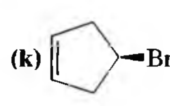
(f) 

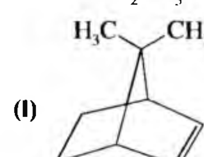
(g) 

(h) 

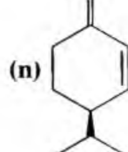
(i) 

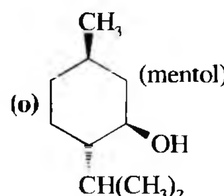
(j) 

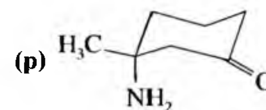
(k) 

(l) 

(m) 

(n) 

(o) 

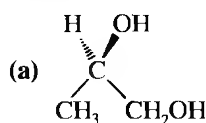
(p) 

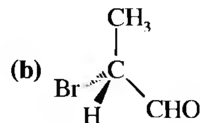
5.27 Para cada uno de los compuestos cuyos nombres se mencionan al final:

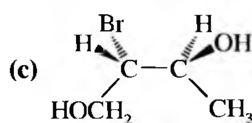
(1) Dibuje una representación tridimensional.
(2) Marque con un asterisco (*) cada centro quiral.
(3) ¿Alguna estructura tiene un plano de simetría? Si lo tiene, represéntelo.
(4) ¿Alguna estructura tiene un enantiómero? Si lo tiene, represéntelo.
(5) ¿Alguna estructura tiene un diastereómero? Si lo tiene, represéntelo.
(6) Nombre cada estructura que haya representado como quiral o aquiral.

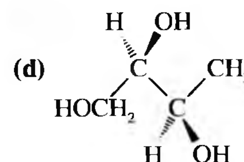
(a) (*S*)-2-clorobutano
(b) (*R*)-1,1,2-trimetilciclohexano
(c) (2*R*,3*S*)-2,3-dibromohexano
(d) (1*R*,2*R*)-1,2-dibromociclohexano
(e) *meso*-3,4-hexanodiol, $CH_3CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2CH_3$
(f) (±)-3,4-hexanodiol

5.28 Convierta las siguientes fórmulas en perspectiva en proyecciones de Fischer.

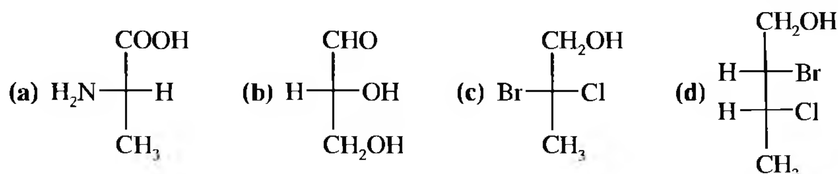
(a) 

(b) 

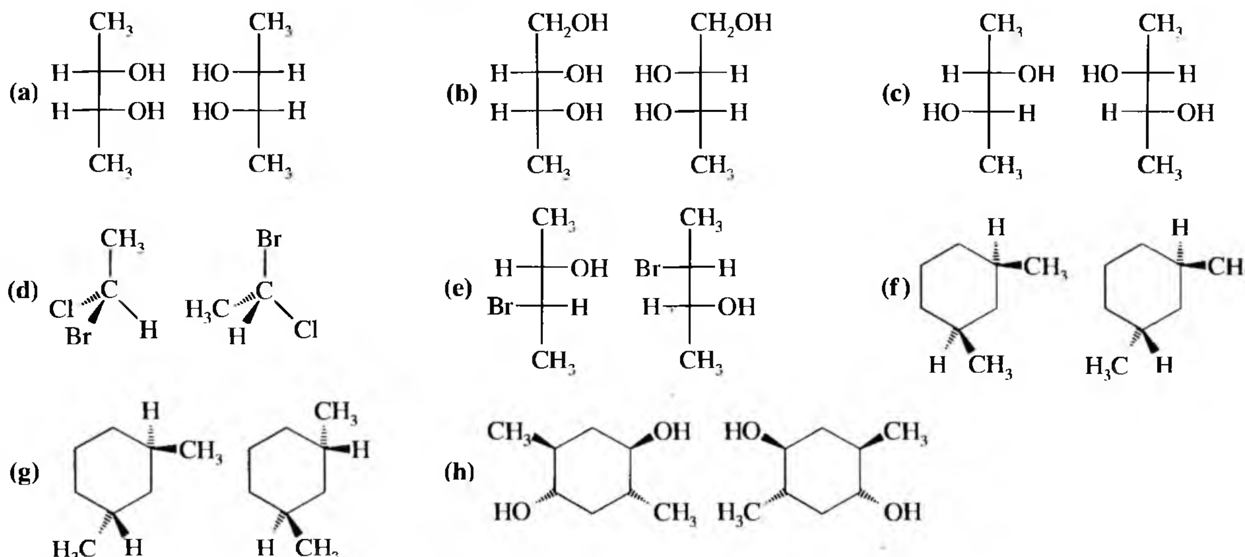
(c) 

(d) 

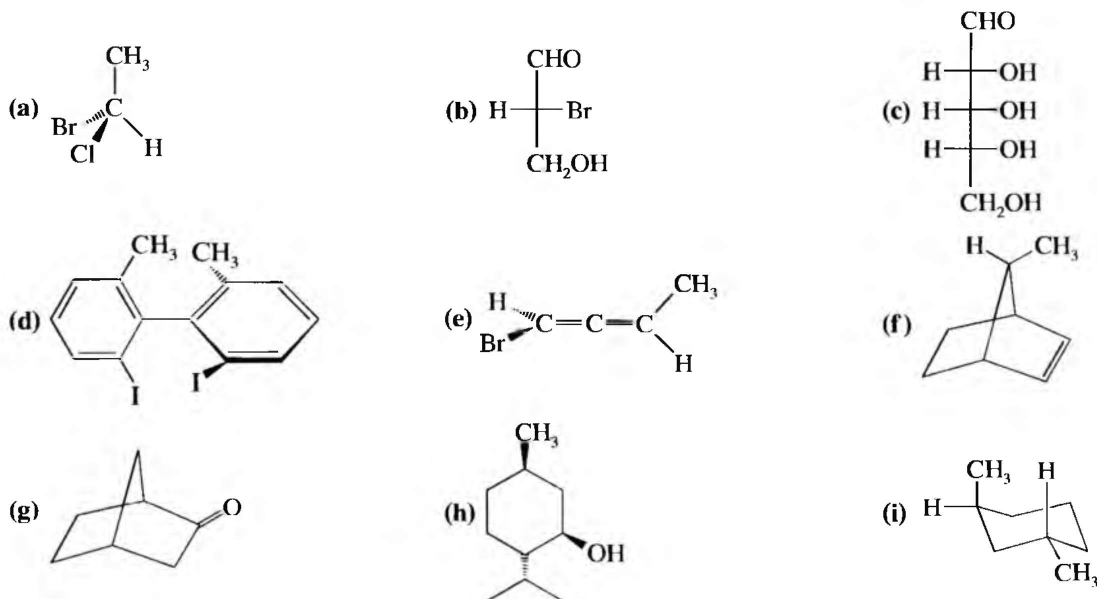
5.29 Convierta las siguientes proyecciones de Fischer en fórmulas en perspectiva.



5.30 Diga qué relación estereoquímica existe entre cada par de isómeros. Ejemplo: el mismo compuesto, isómeros constitucionales, enantiómeros, diastereómeros.



5.31 Represente el enantiómero, si lo hay, de cada estructura.



5.32 Calcule las rotaciones específicas, realizadas a 25°C y utilizando la línea *D* del sodio, de las siguientes muestras:

(a) 1.00 g de muestra se disuelven en 20.0 mL de etanol. 5.0 mL de esta solución se colocan en una cubeta polarimétrica de 20.0 cm. La rotación observada es de 1.25° en sentido contrario al de las agujas del reloj.

(b) 0.050 g de muestra se disuelven en 2.0 mL de etanol y esta solución se coloca en una cubeta polarimétrica de 2.0 cm. La rotación observada es de 0.043° en el sentido de las agujas del reloj.

5.33 El ácido (+) tartárico tiene una rotación específica de +12.0°. Calcule la rotación específica de una mezcla formada por un 68% de ácido (+)-tartárico y un 32% de ácido (−)-tartárico.

5.34 La rotación específica del (*S*)-2-yodobutano es +15.90°.

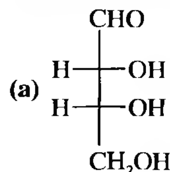
(a) Represente la estructura del (*S*)-2-yodobutano.

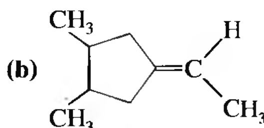
(b) Prediga la rotación específica del (*R*)-2-yodobutano.

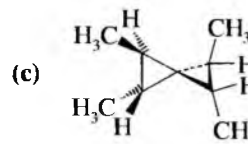
(c) Determine la composición, en porcentaje, de una mezcla de (*R*)- y (*S*)-2-yodobutano con una rotación específica de 7.95°.

*5.35 Para cada estructura:

(1) Represente todos los estereoisómeros.
(2) Nombre cada estructura como quiral o aquiral.
(3) Diga qué relación hay entre los estereoisómeros (enantiómeros, diastereómeros).

(a) 

(b) 

(c) 

*5.36 Represente todos los estereoisómeros del 1,2,3-trimetilciclopentano y diga qué relación hay entre ellos.

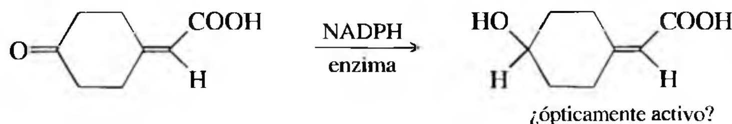
*5.37 Si piensa que sabe todas las definiciones, intente resolver este difícil problema.

(a) Represente todos los estereoisómeros del 2,3,4-tribromopentano (puede ser útil utilizar las proyecciones de Fischer). Debería encontrar dos estructuras *meso* y un par de enantiómeros.
(b) Señale con un asterisco (*) los átomos de carbono asimétricos y nómbrelos como (*R*) o (*S*).
(c) En las estructuras *meso*, demuestre que el C3 no es simétrico, ni es un centro quiral, a pesar de que es estereogénico.
(d) En los enantiómeros, demuestre que el C3 no es estereogénico en este diastereómero.

*5.38 El 3,4-dimetil-1-penteno tiene la fórmula $CH_2{=}CH{-}CH(CH_3){-}CH(CH_3)_2$. Cuando el (*R*)-3,4-dimetil-1-penteno se trata con hidrógeno sobre un catalizador de platino, se obtiene (*S*)-2,3-dimetilpentano.

(a) Represente la ecuación de esta reacción. Explique la estereoquímica de los reactivos y de los productos.
(b) El reactivo es (*R*), pero el producto es (*S*). ¿Este cambio implica un cambio en la disposición espacial de los grupos que hay alrededor del centro quiral? ¿Por qué el nombre cambia de (*R*) a (*S*)?
(c) ¿La designación (*R*) o (*S*) es muy útil para predecir el signo de una rotación óptica? ¿Podría predecir el signo de la rotación del reactivo?, ¿y del producto? *Sugerencia* de Julieta Capuleto: «¿Qué hay en un nombre? Lo que nosotros llamamos rosa/Con cualquier otro nombre podría tener esa fragancia».

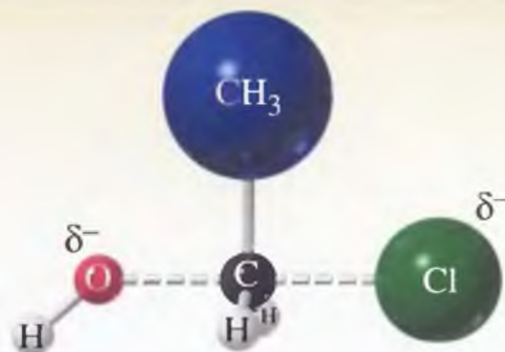
*5.39 Un estudiante licenciado estaba estudiando reduciones enzimáticas de ciclohexanonas cuando encontró algunas propiedades químicas interesantes. Al utilizar un enzima y NADPH para reducir la cetona que se representa a continuación, se sorprendió al encontrar que el producto era ópticamente activo. Cuidadosamente purificó el producto pero no el enzima, NADPH, u otros contaminantes presentes. El producto seguía siendo ópticamente activo.



(a) ¿El producto tiene algún átomo de carbono asimétrico u otros estereocentros?
(b) ¿El producto es capaz de mostrar actividad óptica? Si lo es, explique cómo.
(c) Si esta reacción pudiese realizarse utilizando H_2 y níquel como catalizador, ¿el producto sería ópticamente activo? Explíquelo.

CAPÍTULO 6

Haluros de alquilo: sustitución nucleofílica y eliminación



6.1 Introducción

Nuestro estudio de la química orgánica está organizado en familias de compuestos según sus grupos funcionales. En este capítulo se estudiarán las propiedades y reacciones de los haluros de alquilo. Estas reacciones se utilizarán para la introducción de la sustitución y eliminación, dos de los tipos de reacciones más importantes de la química orgánica. La estereoquímica (Capítulo 5) jugará un papel muy importante en el estudio de estas reacciones. Otros tipos de reacciones tienen similitudes con la sustitución y la eliminación, por lo que las técnicas que se introduzcan en este capítulo se utilizarán en el estudio de las reacciones orgánicas.

Hay tres clases principales de compuestos orgánicos halogenados: los haluros de alquilo, los haluros de vinilo y los haluros de arilo. Un **haluro de alquilo** tiene simplemente un átomo de halógeno enlazado a uno de los átomos de carbono de un grupo alquilo con hibridación sp^3. Un **haluro de vinilo** tiene un átomo de halógeno enlazado a uno de los átomos de carbono de un alqueno con hibridación sp^2. Un **haluro de arilo** tiene un átomo de halógeno enlazado a un átomo de carbono de un anillo aromático con hibridación sp^2. La química de los haluros de vinilo y de arilo es diferente de la química de los haluros de alquilo, ya que su enlace e hibridación son diferentes. Las reacciones de los haluros de vinilo y de arilo se estudiarán en capítulos posteriores. A continuación se muestran las estructuras de algunos haluros de alquilo, haluros de vinilo y haluros de arilo representativos, con sus nombres y aplicaciones más frecuentes.

Haluros de alquilo



cloroformo
disolvente



Freón-22®
refrigerante

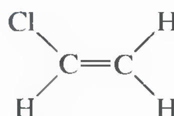


1,1,1-tricloroetano
fluido de limpieza

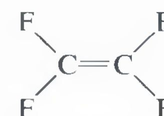


halotano
anestésico no inflamable

Haluros de vinilo

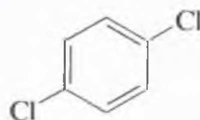


cloruro de vinilo
monómero del poli(cloruro de vinilo)

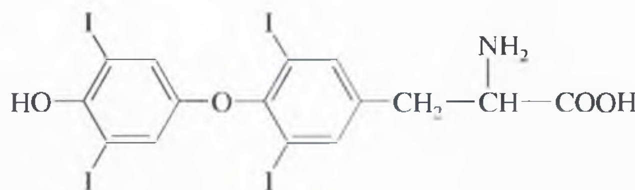


tetrafluoroetileno (TFE)
monómero del Teflon®

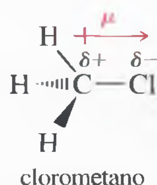
Haluros de arilo



para-diclorobenceno
antipolillas



tiroxina
hormona tiroidea



clorometano

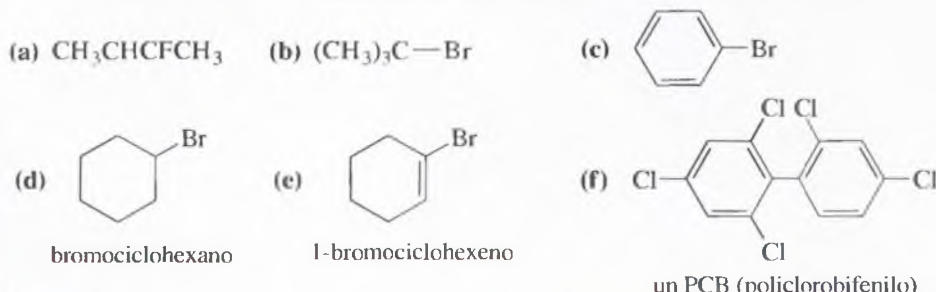

MPE del clorometano

◀ **Figura 6.1**
Clorometano y mapa de potencial electrostático correspondiente (MPE). El enlace polar C—Cl en el MPE aparece como una región rica en electrones (rojo) alrededor del cloro, y una región pobre en electrones (azul) alrededor del carbono y los átomos de hidrógeno.

El enlace carbono-halógeno en un haluro de alquilo es polar, ya que los átomos de halógeno son más electronegativos que los átomos de carbono. La mayoría de las reacciones de los haluros de alquilo se producen por la ruptura de este enlace polarizado. El mapa de potencial electrostático del clorometano (Figura 6.1) muestra una densidad electrónica más alta (rojo) alrededor de los átomos de cloro, y una densidad electrónica relativamente baja (azul) alrededor de los átomos de carbono e hidrógeno. El átomo de carbono tiene una carga positiva parcial, haciendo de alguna manera que sea electrofílico. Un nucleófilo puede atacar directamente a este carbono electrofílico o bien puede desprenderse el átomo de halógeno como un ión haluro junto con el par de electrones del enlace, originando un intermedio carbocatiónico. El halógeno, como grupo saliente, puede ser eliminado del haluro de alquilo o puede ser reemplazado (sustituido) por una amplia variedad de grupos funcionales. Esta versatilidad permite que los haluros de alquilo sirvan como intermedios en la síntesis de muchos grupos funcionales.

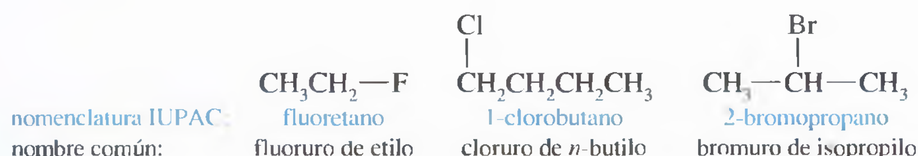
PROBLEMA 6.1

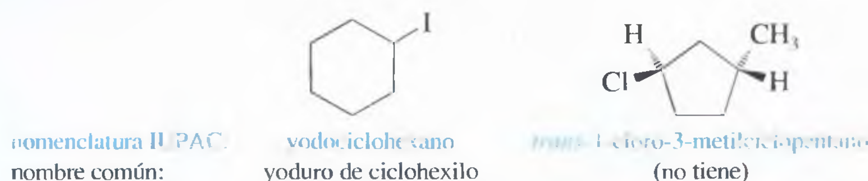
Clasifique cada compuesto como haluro de alquilo, haluro de vinilo o haluro de arilo.

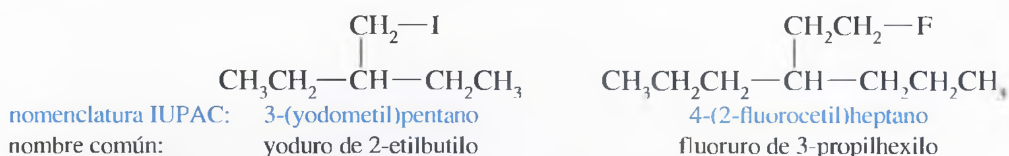


6.2 Nomenclatura de haluros de alquilo

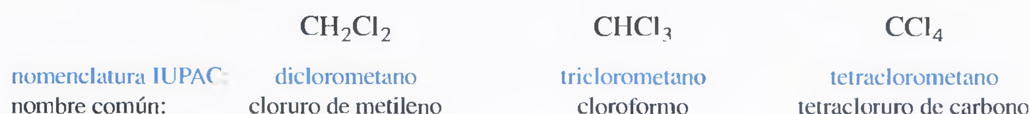
Hay dos formas de nombrar los haluros de alquilo. La nomenclatura sistemática (IUPAC) trata a un haluro de alquilo como un alcano con sustituyentes *halo-*: al fluor se le denomina *fluoro-;* al cloro, *cloro-;* al bromo, *bromo-*, y al yodo, *yodo-*. El resultado es un **haloalcano** nombrado sistemáticamente como en 1-clorobutano o en 2-bromopropano. La nomenclatura más frecuente o «comercial» se forma con la palabra haluro seguida del grupo alquilo, como por ejemplo «bromuro de isopropilo». Éste es el origen del término *haluro de alquilo*. Los nombres comerciales sólo son útiles para haluros de alquilo sencillos, como por ejemplo:







Algunos de los halometanos han adquirido nombres comerciales que no tienen una relación clara con sus estructuras. Un compuesto de fórmula CH_2X_2 (un grupo metilo con dos halógenos) se denomina *haluro de metileno;* un compuesto de fórmula CHX_3 se denomina *haloformo*, y un compuesto de fórmula CX_4 se denomina *tetrahaluro de carbono.*

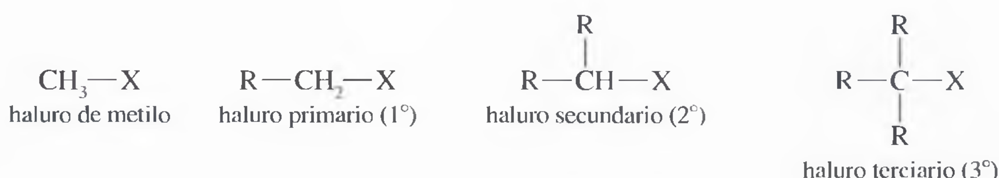


PROBLEMA 6.2

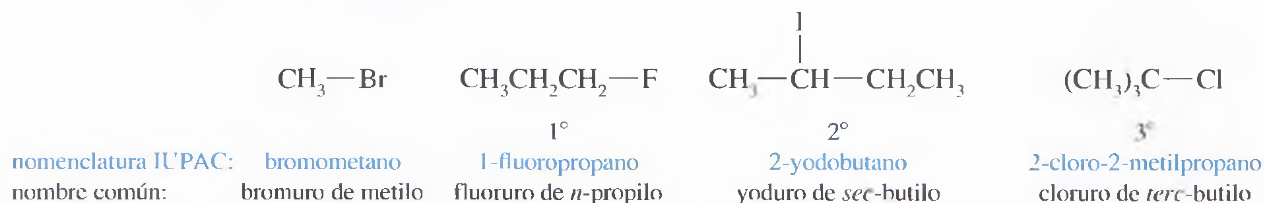
Representa las estructuras de los compuestos siguientes:

(a) yoduro de metileno
(b) tetrabromuro de carbono
(c) 3-bromo-2-metilpentano
(d) yodoformo
(e) 2-bromo-3-etil-2-metilhexano
(f) bromuro de isobutilo
(g) *cis*-1-fluoro-3-(fluorometil)ciclohexano
(h) cloruro de *terc*-butilo

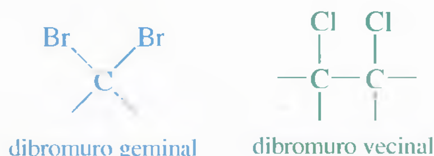
Los haluros de alquilo se clasifican de acuerdo con la naturaleza del átomo de carbono enlazado al halógeno. Si el carbono que soporta el halógeno va enlazado a un átomo de carbono, es un carbono primario (1°) y el haluro de alquilo es un **haluro primario**. Si dos átomos de carbono están enlazados al carbono que soporta el halógeno, éste es secundario (2°) y el compuesto es un **haluro secundario**. Un **haluro terciario** (3°) tiene tres átomos de carbono enlazados al carbono que soporta el halógeno; si el átomo de carbono que soporta el halógeno es un grupo metilo (sin enlazar a átomos de carbono), este compuesto es un *haluro de metilo*.



Ejemplos



Un **dihaluro geminal** (del latín *geminus*, «gemelos») tiene los dos átomos de halógenos enlazados al mismo átomo de carbono. Un **dihaluro vecinal** (del latín *vicinus*, «vecinos») tiene los dos átomos de halógeno enlazados a átomos de carbono adyacentes.



PROBLEMA 6.3

Para cada uno de los compuestos siguientes:

(1) Diga el nombre de la IUPAC.
(2) Diga el nombre comercial (si es posible).
(3) Clasifique los compuestos como haluros de metilo primarios, secundarios o terciarios.

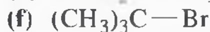


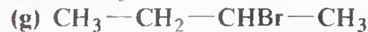


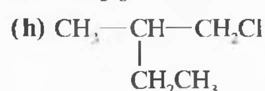


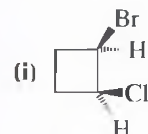


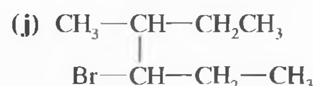


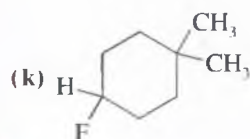


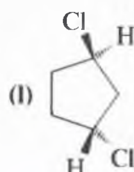












6.3 Aplicaciones y usos de los haluros de alquilo

6.3A Disolventes

Los haluros de alquilo principalmente se utilizan como disolventes industriales y caseros. El tetracloruro de carbono (CCl_4) antes se utilizaba en la limpieza en seco, como quitamanchas y como producto de limpieza en otros usos domésticos; pero el tetracloruro de carbono es tóxico y cancerígeno, por lo que ahora se utiliza el 1,1,1-tricloroetano y otros disolventes para la limpieza en seco.

El cloruro de metileno (CH_2Cl_2) y el cloroformo ($CHCl_3$) también son buenos disolventes como productos de limpieza y desengrasantes. El cloruro de metileno antes se utilizaba para extraer la cafeína del café y obtener café descafeinado. Para evitar encontrar trazas de cloruro de metileno en el café descafeinado, los productores de café lo han sustituido por dióxido de carbono líquido (CO_2 supercrítico). El cloroformo es más tóxico y cancerígeno que el cloruro de metileno, y ha sido reemplazado por cloruro de metileno y otros disolventes en la mayoría de los desengrasantes industriales y disolventes de pintura.

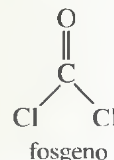
Sin embargo, incluso los disolventes halogenados más seguros, como el cloruro de metileno y el 1,1,1-tricloroetano, deberían utilizarse con cuidado. Todos son potencialmente tóxicos y cancerígenos, y disuelven los ácidos grasos que protegen la piel, produciendo dermatitis.

Los compuestos halogenados persisten en el medio ambiente porque resisten el ataque de las bacterias del suelo. Muchos son no reactivos químicamente y muy poco solubles en agua, dificultando la degradación bacteriana; no obstante, hay bacterias que pueden utilizar compuestos halogenados como fuente de carbono.

6.3B Reactivos

A menudo se encuentran síntesis que utilizan haluros de alquilo como sustancias de partida para obtener moléculas más complejas. La conversión de haluros de alquilo en reactivos organometálicos (compuestos que contienen enlaces carbono-metal) es una herramienta particularmente importante en la síntesis orgánica. La formación de compuestos organometálicos se estudiará en la Sección 10.8.

El cloroformo se puede transformar en fosgeno en presencia de oxígeno a temperatura ambiente. El fosgeno reacciona con diversas moléculas biológicas, lo que conduce a la muerte celular. A veces se añade una pequeña cantidad de alcohol a las botellas de cloroformo para que reaccione con este compuesto tóxico, dejando así de ser perjudicial.



fosgeno

6.3C Anestésicos

El cloroformo fue la primera sustancia que se encontró que producía anestesia general, lo que abrió nuevas posibilidades para la cirugía con un paciente inconsciente y relajado. Pero el cloroformo es tóxico y cancerígeno, por lo que pronto se sustituyó por anestésicos más seguros. Un anestésico menos tóxico es el derivado halogenado, $CF_3CHClBr$, al



Utilización del inhalador de cloroformo diseñado por Dubois para producir anestesia en cirugía, alrededor de 1850.

que se conoce con el nombre de «halotano». El cloruro de etilo con frecuencia se utiliza como anestésico local en intervenciones más sencillas; cuando se rocía sobre la piel se evapora (pe = 12°C), lo que hace que el área sobre la que se ha aplicado se enfríe y se produzca el efecto anestésico deseado.

6.3D Freones: refrigerantes y agentes espumantes

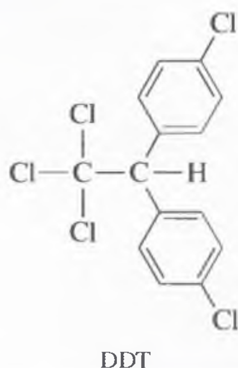
Los **freones** (también llamados *clorofluorocarbonos*, o CFCs) son haloalcanos fluorados que se desarrollaron a mediados del siglo pasado para sustituir al amoniaco como gas refrigerante. El amoniaco es tóxico y frigoríficos con escapes de amoniaco han matado a veces a personas que estaban trabajando o durmiendo cerca de ellos. El Freón-12® durante algún tiempo fue el refrigerante que más se utilizó. Los freones con punto de ebullición bajo (como el Freón-11®, CCl_3F) se utilizaban como *agentes espumantes* o de expansión en los polímeros plásticos. El polímero se disolvía en el freón y éste se dejaba evaporar, con lo que se formaba una espuma y el material polimérico se expandía y endurecía. La liberación de freones a la atmósfera ha creado polémica respecto a sus reacciones con el ozono de la estratosfera (capa de ozono u ozonosfera) que protege la Tierra de las radiaciones solares de alta energía. Los CFCs se difunden gradualmente en la estratosfera, donde los átomos de cloro catalizan la descomposición radicalaria de ozono (O_3) a oxígeno (O_2). La disminución del ozono inducida por los freones es la responsable del «agujero» o disminución del grosor de la capa de ozono que se ha encontrado sobre el Polo Sur.

Los tratados internacionales han limitado la producción y el uso de los freones destructores del ozono. El Freón-12® ha sido sustituido en los recipientes de los aerosoles por hidrocarburos de bajo punto de ebullición o por dióxido de carbono. En los frigoríficos y en el aire acondicionado de los coches, el Freón-12® se ha sustituido por Freón-22®, $CHClF_2$. Los freones con enlaces C—H (como el Freón-22®), llamados hidroclorofluorocarbonos (HCFCs), son más reactivos que los CFCs y generalmente se destruyen en latitudes más bajas, antes de que alcancen la estratosfera. El HCFC-123 ($CHCl_2CF_3$) se utiliza como sustituto del Freón-11® como plastificante.

6.3E Pesticidas

Los haluros de alquilo han contribuido a la salud humana por su aplicación como insecticidas. Desde la antigüedad, la gente moría de hambre y por enfermedades causadas, o que tenían como portadores o intermediarios a mosquitos, pulgas, piojos u otros insectos. La «peste negra» de la Edad Media acabó con casi la tercera parte de la población de Europa debido a la plaga bubónica diseminada por las pulgas. Regiones enteras de África y América tropical estaban deshabitadas y sin explorar porque la gente no podía sobrevivir a las enfermedades transmitidas por los insectos, como la malaria, la fiebre amarilla y la enfermedad del sueño.

En el siglo XIX se desarrollaron compuestos de arsénico, nicotina y otros insecticidas, pero estos compuestos son tan tóxicos para los pájaros, animales y personas como lo son para los insectos. Su utilización es peligrosa, sin embargo, a veces un insecticida peligroso es preferible a ciertas muertes por enfermedades o hambre.

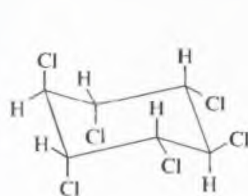


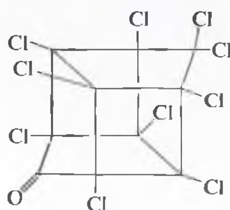
▲ **Figura 6.2**
DDT, diclorodifeniltricloroetano o 1,1,1-tricloro-2,2-bis-(*p*-clorofenil)etano. El DDT fue el primer insecticida clorado. Su uso evitó en muchas partes del mundo la propagación de las enfermedades transmitidas por los insectos y del hambre, pero el DDT se acumula en el medioambiente.

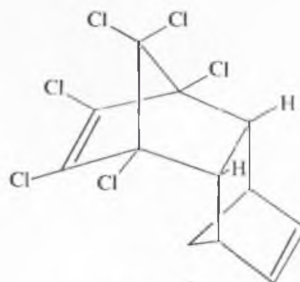
La guerra contra los insectos cambió radicalmente en 1939 con el descubrimiento del DDT (Figura 6.2). El DDT es extremadamente tóxico para los insectos, pero su toxicidad en los mamíferos es muy baja. Para matar a una persona se requieren aproximadamente 30 gramos de DDT, pero esta misma cantidad de insecticida protege 4 000 m^2 de terreno contra las plagas de mosquitos. En 1970, la Academia Nacional de las Ciencias de los EE.UU. informó de que: «En poco más de dos décadas el DDT ha evitado 500 millones de muertes debidas a la malaria». Avances similares se hicieron contra los mosquitos portadores de la fiebre amarilla y la mosca tse-tse, portadora de la enfermedad del sueño. Espolvoreándose el DDT sobre el cuerpo, la gente se protegía contra el tifus y poniéndolo en las madrigueras de los roedores se controlaba la amenaza de plaga. Como muchos inventos, el DDT tenía efectos colaterales no deseados; es un insecticida de larga duración y sus residuos se acumulan y persisten en el medio ambiente durante largo tiempo. El amplio uso del DDT como insecticida en la agricultura dio lugar a que se acumulara en grandes cantidades en las tierras de cultivo y en las aguas, causando la disminución de varias especies animales. En 1972, la Agencia de Protección Medioambiental de los EE.UU. prohibió el uso del DDT en los EE.UU. como insecticida agrícola, no obstante, todavía se

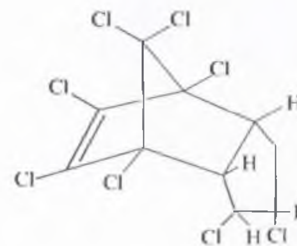
usa como último recurso en países donde las enfermedades mediadas por los insectos amenazan la vida humana.

Se han desarrollado otros insecticidas clorados; alguno de ellos también se acumulan en el medioambiente, produciendo gradualmente efectos tóxicos en los animales, otros se pueden utilizar con poco impacto medioambiental si se aplican correctamente. Debido a sus efectos tóxicos persistentes, los insecticidas clorados raramente se utilizan en la agricultura, generalmente se utilizan cuando se necesita un insecticida potente para proteger la vida o la propiedad; por ejemplo, el lindano se utiliza en los champús para matar piojos y el clordano para proteger los edificios de madera de las termitas. A continuación se muestran las estructuras de algunos de los insecticidas clorados.


lindano

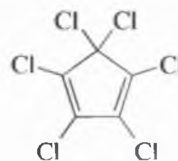

kepona


aldrin


clordano

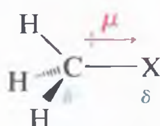
PROBLEMA 6.4

La kepona y el clordano se sintetizan a partir del hexaclorociclopentadieno y otros compuestos cíclicos de cinco miembros. Explique cómo estos dos insecticidas están formados por dos anillos de cinco miembros.


hexaclorociclopentadieno

6.4 Estructura de los haluros de alquilo

En un haluro de alquilo el átomo de halógeno está enlazado a un átomo de carbono con hibridación sp^3. El halógeno es más electronegativo que el carbono, y el enlace C—X está polarizado con una carga parcial positiva en el carbono y una carga parcial negativa en el halógeno.



$\mu = 4.8 \times \delta \times d$
donde δ es la carga y d la longitud de enlace

Las electronegatividades de los halógenos *aumentan* en el siguiente orden:

	I	<	Br	<	Cl	<	F
electronegatividad:	2.7		3.0		3.2		4.0

Las longitudes de enlace carbono-halógeno *aumentan* a medida que aumenta el volumen de los átomos de halógeno (mayor radio atómico) en el orden:

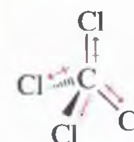
	C—F	<	C—Cl	<	C—Br	<	C—I
longitud de enlace:	1.38 Å		1.78 Å		1.94 Å		2.14 Å

Estos dos efectos son opuestos, ya que los halógenos que tienen más volumen y mayor longitud de enlace tienen las electronegatividades más pequeñas. El resultado total es que los momentos dipolares de enlace aumentan en el orden:

	C—I	<	C—Br	<	C—F	<	C—Cl
momento dipolar, μ:	1.29 D		1.48 D		1.51 D		1.56 D

TABLA 6.1 Momentos dipolares moleculares de los haluros de metilo

X	CH_3X	CH_2X_2	CHX_3	CX_4
F	1.82 D	1.97 D	1.65 D	0
Cl	1.94 D	1.60 D	1.03 D	0
Br	1.79 D	1.45 D	1.02 D	0
I	1.64 D	1.11 D	1.00 D	0



tetracloruro de carbono

El momento dipolar *molecular* es el vector suma de los momentos dipolares de los enlaces individuales. Los momentos dipolares moleculares no son fáciles de predecir, ya que dependen de los ángulos de enlace y de otros factores que varían con las diferentes moléculas. La Tabla 6.1 recoge los momentos dipolares medidos experimentalmente de los halometanos. Observe cómo los cuatro enlaces polares de los tetrahaluros de carbono, orientados simétricamente, se cancelan, dando lugar a momentos dipolares moleculares de cero.

PROBLEMA 6.5

A pesar de que el enlace C—I es más largo que el enlace C—Cl, el enlace C—Cl tiene un momento dipolar mayor. Explíquelo.

6.5 Propiedades físicas de los haluros de alquilo

6.5A Puntos de ebullición

Hay dos tipos de fuerzas intermoleculares que influyen en los puntos de ebullición de los haluros de alquilo. La atracción por fuerzas de London es la fuerza intermolecular más fuerte y la atracción dipolo-dipolo (que deriva del enlace polar C—X) es una fuerza adicional. Como la fuerza de London es una atracción *superficial*, las moléculas que tienen mayores áreas superficiales tienen mayores atracciones de London, dando lugar a puntos de ebullición más altos.

Las moléculas con mayores masas moleculares generalmente tienen puntos de ebullición más altos, ya que son más pesadas (y por tanto se mueven más lentamente) y tienen mayor área superficial. Las áreas superficiales de los haluros de alquilo varían con las áreas de la superficie de los átomos de los halógenos, si se considera su radio de van der Waals. La Figura 6.3 muestra que un fluoruro de alquilo tiene casi la misma área

Halógeno	Radio de van der Waals (10^{-8}cm)
F	1.35
Cl	1.8
Br	1.95
I	2.15
H (como referencia)	1.2


fluoruro de etilo, pe = −38°C


cloruro de etilo, pe = 12°C


bromuro de etilo, pe = 38°C


yoduro de etilo, pe = 72°C

▶ **Figura 6.3**
Representaciones con modelos CPK de los haluros de alquilo. Los halógenos más pesados son más voluminosos, con áreas superficiales mucho más grandes.

superficial que el alcano correspondiente, por lo que sus fuerzas atractivas de London son similares. No obstante, el fluoruro de alquilo tiene mayor momento dipolar, por lo que las fuerzas atractivas totales son ligeramente superiores en el fluoruro de alquilo, dando lugar a un punto de ebullición más alto; por ejemplo, el punto de ebullición del *n*-butano es de 0°C, mientras que el del fluoruro de *n*-butilo es de 33°C.

El resto de los halógenos son considerablemente más voluminosos que el fluor, por lo que tienen mayor área superficial y los puntos de ebullición de sus haluros de alquilo son más altos debido a la mayor intensidad de las interacciones de van der Waals. El cloruro de *n*-butilo, con un punto de ebullición de 78°C, nos muestra la influencia de su mayor área superficial. Esta tendencia continúa con el bromuro de *n*-butilo (pe = 102°C) y el yoduro de *n*-butilo (pe = 131°C). La Tabla 6.2 recoge los puntos de ebullición y las densidades de algunos de los haluros de alquilo sencillos. Observe que los compuestos con geometría molecular más esférica tienen puntos de ebullición más bajos que los ramificados debido a sus menores áreas superficiales; por ejemplo, el bromuro de *n*-butilo tiene un punto de ebullición de 102°C, mientras que el bromuro de *terc*-butilo, más esférico, tiene un punto de ebullición de sólo 73°C. Este efecto es similar al ya visto con los alcanos.

PROBLEMA 6.6

Para cada par de compuestos. prediga cuál de ellos tiene el punto de ebullición más alto. Consulte la Tabla 6.2 para ver si su predicción fue correcta y a continuación explique por qué ese compuesto tiene un punto de ebullición más alto.

(a) Bromuro de isopropilo y bromuro de *n*-butilo.
(b) Cloruro de isopropilo y bromuro de *terc*-butilo.
(c) Bromuro de *n*-butilo y cloruro de *n*-butilo.

TABLA 6.2 Propiedades de algunos haluros de alquilo sencillos

Compuesto	Masa molecular	Punto de ebullición (°C)	Densidad (g/mL)
$CH_3—F$	34	−78	
$CH_3—Cl$	50.5	−24	0.92
$CH_3—Br$	95	4	1.68
$CH_3—I$	142	42	2.28
CH_2Cl_2	85	40	1.34
$CHCl_3$	119	61	1.50
CCl_4	154	77	1.60
$CH_3CH_2—F$	48	−38	0.72
$CH_3CH_2—Cl$	64.5	12	0.90
$CH_3CH_2—Br$	109	38	1.46
$CH_3CH_2—I$	156	72	1.94
$CH_3CH_2CH_2—F$	62	3	0.80
$CH_3CH_2CH_2—Cl$	78.5	47	0.89
$CH_3CH_2CH_2—Br$	123	71	1.35
$CH_3CH_2CH_2—I$	170	102	1.75
$(CH_3)_2CH—Cl$	78.5	36	0.86
$(CH_3)_2CH—Br$	123	59	1.31
$(CH_3)_2CH—I$	170	89	1.70
$CH_3CH_2CH_2CH_2—F$	76	33	0.78
$CH_3CH_2CH_2CH_2—Cl$	92.5	78	0.89
$CH_3CH_2CH_2CH_2—Br$	137	102	1.28
$CH_3CH_2CH_2CH_2—I$	184	131	1.62
$(CH_3)_3C—Cl$	92.5	52	0.84
$(CH_3)_3C—Br$	137	73	1.23
$(CH_3)_3C—I$	184	100	1.54

6.5B Densidades

La Tabla 6.2 también muestra las densidades de los haluros de alquilo más comunes. Como en los puntos de ebullición, las densidades siguen la tendencia predecible. Los fluoruros de alquilo y los cloruros de alquilo con un solo átomo de halógeno son menos densos que el agua (1.00 g/mL). Los cloruros de alquilo con dos o más átomos de cloro son más densos que el agua, y todos los bromuros de alquilo y yoduros de alquilo son más densos que el agua.

PROBLEMA 6.7

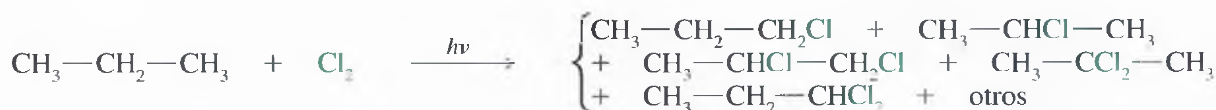
Cuando se agita agua con hexano, los dos líquidos se separan en dos fases. Diga qué compuesto se encuentra en la fase superior y cuál en la inferior. Cuando se agita agua con cloroformo, se obtiene un sistema similar en dos fases. De nuevo, diga qué compuesto se encuentra en cada fase. Explique la diferencia entre los dos experimentos.

6.6 Preparación de los haluros de alquilo

Muchas síntesis de haluros de alquilo están relacionadas con la química de los grupos funcionales, que todavía no se han tratado. Hasta ahora, se ha revisado la halogenación radicalaria y se ha resumido la síntesis, con frecuencia más útil, de los haluros de alquilo. El resto de las síntesis se estudiarán en capítulos posteriores.

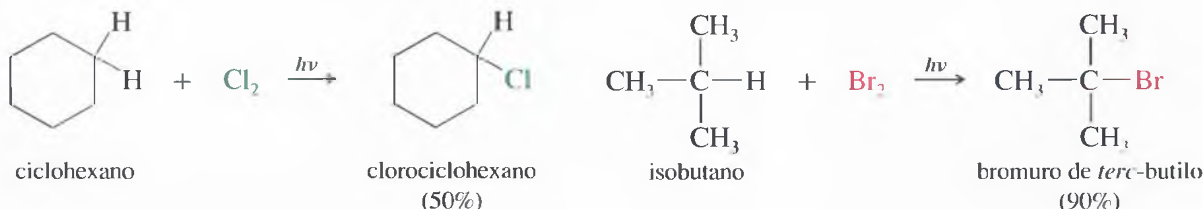
6.6A Halogenación radicalaria

A pesar de haber estudiado ampliamente su mecanismo en la Sección 4.3, la halogenación radicalaria no suele ser un método efectivo para la síntesis de haluros de alquilo. Generalmente produce mezclas de productos, ya que hay diferentes clases de átomos de hidrógeno que pueden ser sustituidos. Además, puede reaccionar más de un átomo de halógeno, dando lugar a una sustitución múltiple; por ejemplo, la cloración del propano puede dar lugar a una mezcla compleja de productos.



$$CH_3-CH_2-CH_3 + Cl_2 \xrightarrow{h\nu} \left\{ \begin{array}{l} CH_3-CH_2-CH_2Cl + CH_3-CHCl-CH_3 \\ + CH_3-CHCl-CH_2Cl + CH_3-CCl_2-CH_3 \\ + CH_3-CH_2-CHCl_2 + \text{otros} \end{array} \right.$$

En la industria, la halogenación radicalaria a veces es útil porque los reactivos son baratos, la mezcla de productos se puede separar por destilación y vender cada uno de los productos por separado; sin embargo, en un laboratorio, se necesita un buen rendimiento de un producto determinado. Es difícil que la halogenación radicalaria proporcione una buena selectividad y rendimiento, por lo que es raro que se utilice en el laboratorio. La síntesis en el laboratorio, mediante halogenación radicalaria, generalmente está limitada a compuestos especializados que dan lugar mayoritariamente a un solo producto, como en los ejemplos siguientes:

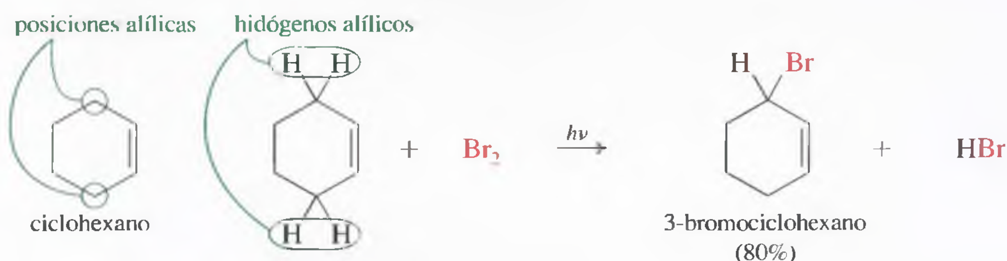


ciclohexano | clorociclohexano (50%) | isobutano | bromuro de *terc*-butilo (90%)

Todos los átomos de hidrógeno en el ciclohexano son equivalentes y la cloración radicalaria da lugar a un rendimiento util de clorociclohexano. Es posible la formación de dicloruros y tricloruros, pero estas reacciones laterales se controlan utilizando sólo una pequeña cantidad de cloro y un exceso de ciclohexano. La bromación radicalaria es altamente selectiva (Sección 4.14) y da buenos rendimientos de productos cuando el sustrato tiene un solo tipo de átomo de hidrógeno más reactivo que los otros. El isobutano únicamente tiene un átomo de hidrógeno terciario y este átomo es abstraído preferentemente para dar lugar a un radical libre terciario.

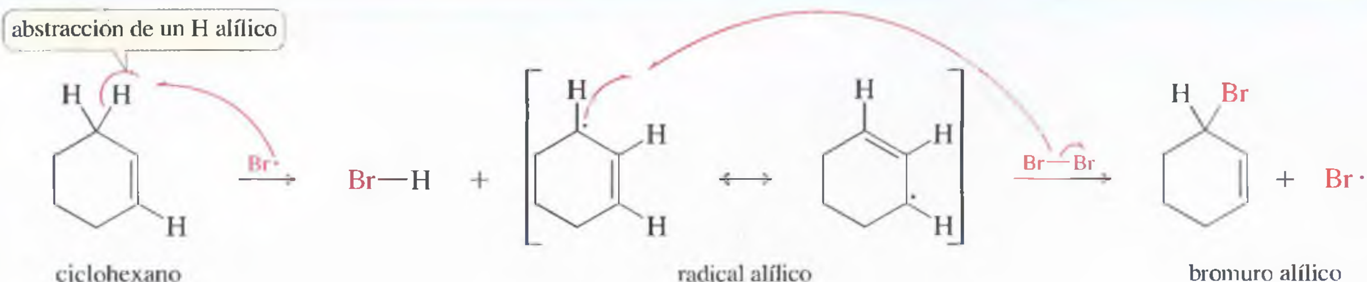
6.6B Halogenación alílica

En condiciones adecuadas, la bromación radicalaria del ciclohexano puede dar lugar a un buen rendimiento de 3-bromociclohexano, donde el bromo ha sustituido a un hidrógeno **alílico** del átomo de carbono próximo al doble enlace.

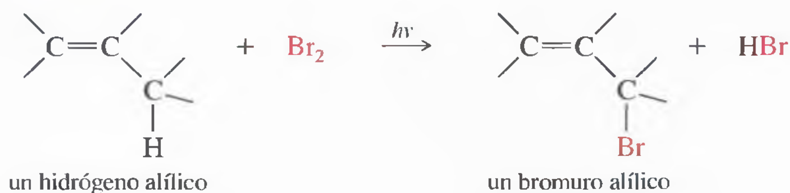


Esta bromación alílica es selectiva porque el intermedio alílico está estabilizado por resonancia. La abstracción de un átomo de hidrógeno alílico da lugar a un radical alílico estabilizado por resonancia. Este radical reacciona con Br_2, regenerando un radical bromo.

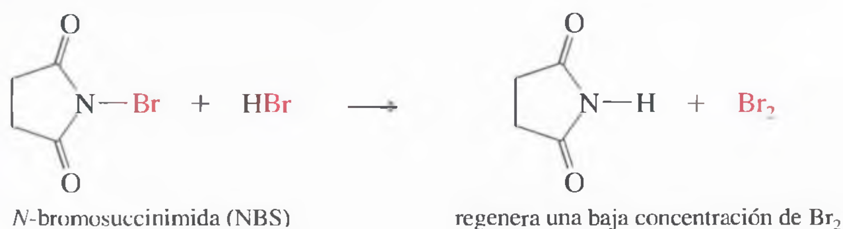
MECANISMO Bromación alílica



Reacción total



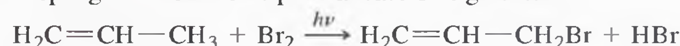
Se debe evitar una concentración grande de bromo, ya que el bromo se puede adicionar al doble enlace (Capítulo 8). Con frecuencia se utiliza la *N*-bromosuccinimida como fuente de bromo en la bromación radicalaria, ya que se combina con el subproducto HBr y genera una baja concentración de bromo.



La halogenación alílica se estudiará más detalladamente en el Capítulo 15.

PROBLEMA 6.8

(a) Proponga un mecanismo para la reacción siguiente:



$$H_2C{=}CH{-}CH_3 + Br_2 \xrightarrow{h\nu} H_2C{=}CH{-}CH_2Br + HBr$$

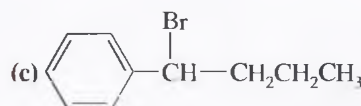
(b) Utilice las energías de disociación de enlace (EDE) dadas en la Tabla 4.2 (p. 134) para calcular el valor de ΔH en cada paso de su mecanismo (la EDE para el $CH_2{=}CHCH_2{-}Br$ es aproximadamente de 67 kcal/mol). Calcule el valor total de ΔH de la reacción. ¿Estos valores son coherentes con una reacción en cadena radicalaria rápida?

PROBLEMA 6.9

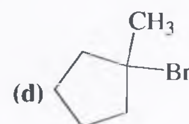
Explique cómo se pueden utilizar las halogenaciones radicalarias para sintetizar cada uno de los compuestos siguientes. En cada caso, diga por qué se espera obtener un producto mayoritario.

(a) 1-cloro-2,2-dimetilpropano (cloruro de neopentilo)

(b) 2-bromo-2-metilbutano

(c) 

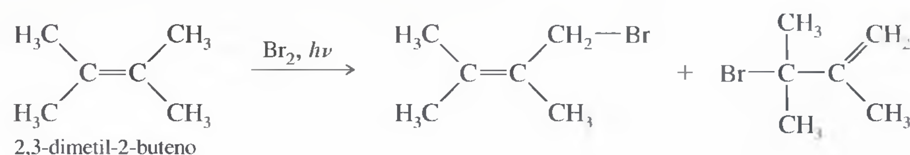
1-bromo-1-fenilbutano

(d) 

1-bromo-1-metilciclopentano

PROBLEMA 6.10

En la reacción, catalizada por la luz, del 2,3-dimetil-2-buteno con una pequeña concentración de bromo, se obtienen dos productos:



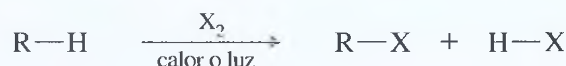
2,3-dimetil-2-buteno

Exponga un mecanismo para esta reacción, mostrando cómo los dos productos obtenidos son consecuencia de la formación de un intermedio estabilizado por resonancia.

A continuación se incluye un breve resumen de los métodos más importantes que se utilizan para la obtención de haluros de alquilo. Varios de estos métodos se tratarán con posterioridad, pero se incluyen aquí para poder utilizar este sumario como referencia a lo largo de este texto.

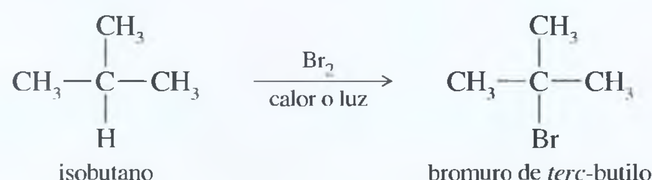
RESUMEN Métodos de preparación de los haluros de alquilo

1. *A partir de alcanos: halogenación radicalaria (utilizado en síntesis sólo en ciertos casos)* (Secciones 4.13 y 6.6)



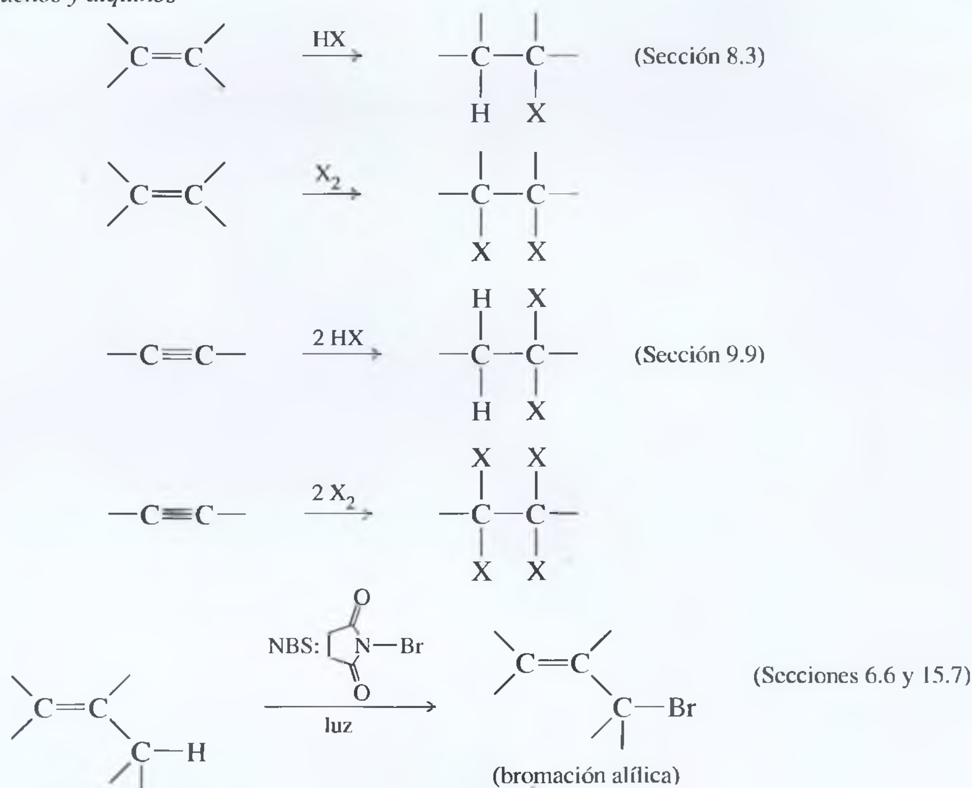
$$R{-}H \xrightarrow[\text{calor o luz}]{X_2} R{-}X + H{-}X$$

Ejemplo

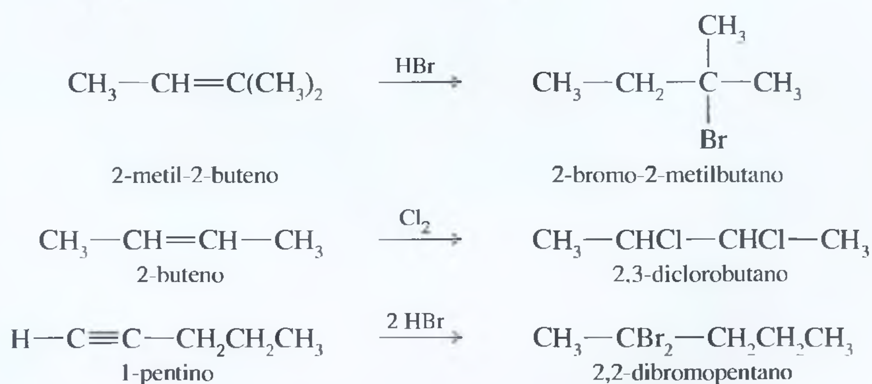


isobutano → bromuro de *terc*-butilo

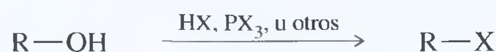
2. *A partir de alquenos y alquinos*



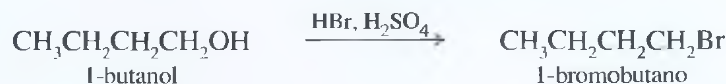
Ejemplos



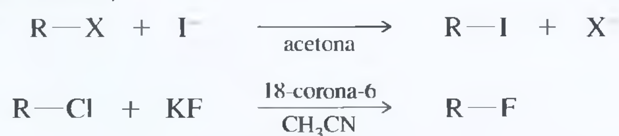
3. *A partir de alcoholes* (Secciones 11.7, 11.8 y 11.9)



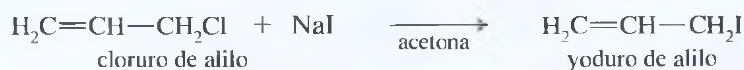
Ejemplo



4. *A partir de otros haluros* (Sección 6.9)



Ejemplo

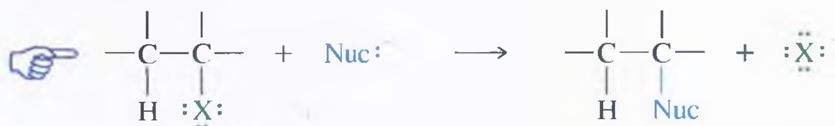


6.7 Reacciones de los haluros de alquilo: sustitución y eliminación

Los haluros de alquilo se convierten fácilmente en otros grupos funcionales. El átomo de halógeno puede salir con su par de electrones de enlace para formar un ión haluro estable; se dice que un haluro es un buen *grupo saliente*. Cuando otro átomo reemplaza al ión haluro, la reacción es una **sustitución**. Si el ión haluro abandona la molécula junto con otro átomo o ión (con frecuencia el H^+), la reacción es una **eliminación**. En muchas eliminaciones, se pierde una molécula de H—X del haluro de alquilo y se forma un alqueno. Estas eliminaciones se denominan **deshidrohalogenaciones** porque se elimina un haluro de hidrógeno del haluro de alquilo. Las reacciones de sustitución y eliminación con frecuencia compiten entre sí.

En una **sustitución nucleofílica**, un nucleófilo ($Nuc:^-$) reemplaza a un grupo saliente ($:\ddot{X}:^-$) de un átomo de carbono, utilizando un par solitario de electrones para formar un nuevo enlace con el átomo de carbono.

Sustitución nucleofílica



En una **eliminación**, se pierde un ión haluro y otro sustituyente, formándose un nuevo enlace π.

Eliminación

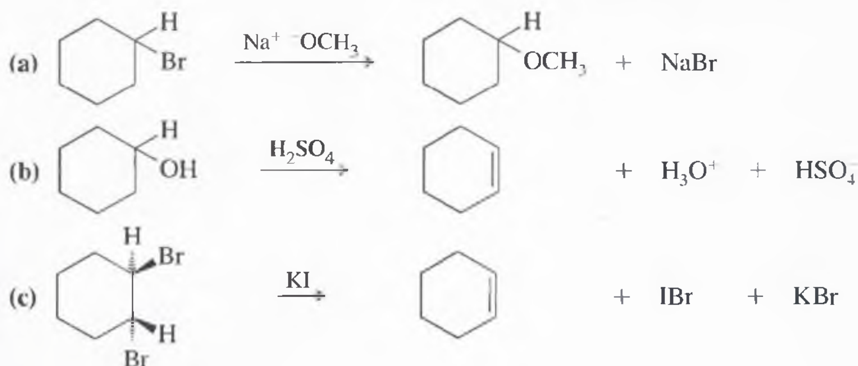


En la eliminación (una deshidrohalogenación), el reactivos ($B:^-$) reacciona como una base, abstrayendo un protón del haluro de alquilo. La mayoría de los nucleófilos también son básicos, y pueden participar en la sustitución o en la eliminación, dependiendo del haluro de alquilo y de las condiciones de la reacción.

Además de los haluros de alquilo, también pueden experimentar reacciones de sustitución y eliminación otros tipos de compuestos. En este capítulo se introducen las sustituciones y eliminaciones utilizando los haluros de alquilo como ejemplo. En capítulos posteriores, se encontrarán sustituciones y eliminaciones de otros tipos de compuestos.

PROBLEMA 6.11

Clasifique cada reacción como una sustitución, eliminación o ninguna de las dos.



PROBLEMA 6.12

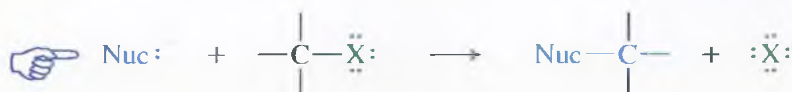
Escriba las estructuras de los productos de sustitución esperados cuando el 1-bromohexano reacciona con:

(a) $CH_3CH_2O^-NA^+$ **(b)** NaCN **(c)** NaOH

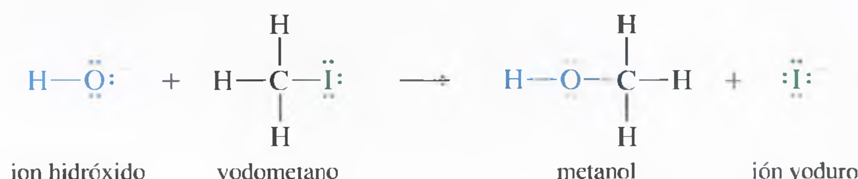


6.8 Sustitución nucleofílica bimolecular: la reacción S_N2

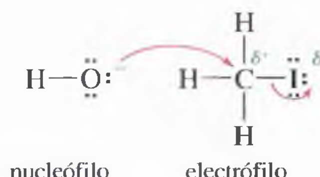
Una sustitución nucleofílica tiene la forma general:



donde Nuc:⁻ es el nucleófilo y :X:⁻ es el ión haluro saliente. Un ejemplo es la reacción del yodometano (CH_3I) con ión hidróxido. El producto es el metanol.



El ión hidróxido es un nucleófilo fuerte (donante de un par de electrones) porque el átomo de oxígeno tiene pares de electrones no compartidos y una carga negativa. Al yodometano se le denomina **sustrato**, es decir, el compuesto que es atacado por el reactivo. El átomo de carbono del yodometano es electrofílico ya que va unido a un átomo de yodo electronegativo. La densidad electrónica se representa alejada del carbono debido a la inducción ejercida por el átomo de halógeno, lo que hace que el átomo de carbono tenga una cierta carga positiva parcial. La carga negativa del ión hidróxido es atraída hacia esta carga positiva parcial.

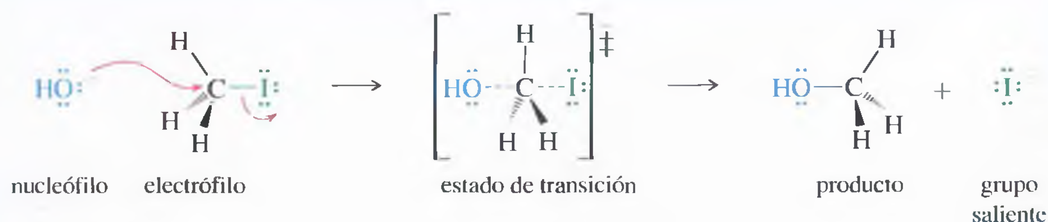


El ión hidróxido ataca al átomo de carbono electrofílico, cediendo un par de electrones para formar un nuevo enlace (en general, se dice que los nucleófilos atacan a los electrófilos, no al contrario). Observe que las flechas que se usan para mostrar el movimiento del par de electrones van desde el nucleófilo rico en electrones hasta el átomo de carbono pobre en electrones, electrófilo. El carbono sólo puede alojar ocho electrones en su capa de valencia, por lo que el enlace carbono-yodo debe comenzar a romperse cuando el enlace carbono-oxigeno comience a formarse. El ión yoduro es el **grupo saliente** y se desprende con el par de electrones con el que estaba enlazado al átomo de carbono.

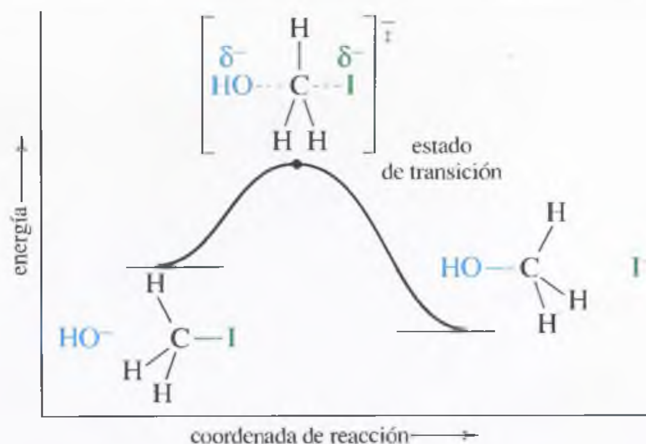
El mecanismo siguiente muestra el ataque por el nucleófilo (ión hidróxido), el estado de transición y el desprendimiento del grupo saliente (ión yoduro).

MECANISMO CLAVE La reacción S_N2

La reacción S_N2 tiene lugar en un solo paso (concertada):



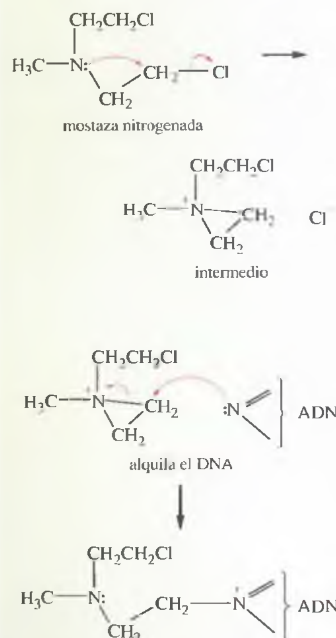
nucleófilo electrófilo estado de transición producto grupo saliente



▶ **Figura 6.4**
El diagrama de energía de reacción para la reacción del yoduro de metilo con el ión hidróxido muestra sólo un máximo de energía, el estado de transición; no hay intermedios.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS
Un estado de transición es inestable y no puede ser aislado, sólo existe un instante.

Se cree que las sustancias antitumorales conocidas como «mostazas nitrogenadas» alquilan el ADN mediante reacciones S_N2. Primero, el nitrógeno, nucleófilo, desplaza intramolecularmente al cloro de la parte del cloruro de alquilo primario para generar un reactivo intermedio que alquila a un átomo de nitrógeno del ADN. El proceso se repite, uniendo las dos cadenas de la doble hélice del ADN y, de esta manera, impide la replicación del ADN.



La reacción del yoduro de metilo (yodometano) con el ión hidróxido es una **reacción concertada**, teniendo lugar en un solo paso con enlaces que se rompen y se forman a la vez. La estructura de transición se denomina «estado de transición» (punto de máxima energía) y no es un intermedio de la reacción. En este estado de transición, el enlace con el nucleófilo (ión hidróxido) se forma parcialmente y el enlace con el grupo saliente (ión yoduro) se rompe parcialmente. Recuérdese que un estado de transición no es una molécula discreta que pueda ser aislada, sólo existe un instante.

El diagrama de energía de reacción para esta sustitución (Figura 6.4) muestra sólo un estado de transición, y no intermedios entre los reactivos y los productos. Los reactivos aparecen con una energía ligeramente más alta que los productos, ya que esta reacción es exotérmica. El estado de transición es mucho más alto en energía, ya que en él está implicado un átomo de carbono pentacoordinado con dos enlaces parciales.

El mecanismo en un solo paso mostrado en la Figura 6.4 se sustenta en información cinética. Se pueden variar las concentraciones de los reactivos y observar los efectos en la velocidad de reacción (cuánto metanol se forma por segundo). Se encuentra que la velocidad se duplica cuando la concentración de *cualquiera* de los reactivos se duplica; por esta razón, la reacción es de primer orden respecto a cada uno de los reactivos y globalmente de segundo orden. La ecuación de velocidad es la siguiente:

$$\text{velocidad} = k_r[CH_3I][OH^-]$$

Esta ecuación de velocidad es coherente con el mecanismo en un solo paso que se muestra en la Figura 6.4. Este mecanismo requiere una colisión entre una molécula de yoduro de metilo y un ión hidróxido. Estas dos especies están presentes en el estado de transición y la frecuencia de colisión es proporcional a ambas concentraciones. La constante de velocidad, k_r, depende de varios factores, incluyendo la energía del estado de transición y la temperatura (Sección 4.9).

Esta sustitución nucleófila de un solo paso es un ejemplo de **mecanismo S_N2** (abreviatura de *sustitución nucleofílica bimolecular*). El término *bimolecular* quiere decir que en el estado de transición del paso limitante de la velocidad de reacción (el único paso en esta reacción) hay implicadas *dos* moléculas que colisionan. Las reacciones bimoleculares normalmente tienen ecuaciones de velocidad de segundo orden.

PROBLEMA 6.13

Bajo ciertas condiciones, la reacción del yoduro de metilo 0.5 M con hidróxido de sodio 1.0 M da lugar a la formación de metanol a una velocidad de 0.05 mol/L por segundo. ¿Cuál sería la velocidad si se utilizase yoduro de metilo 0.1 M y NaOH 2.0 M?

6.9 Generalidades sobre la reacción S_N2

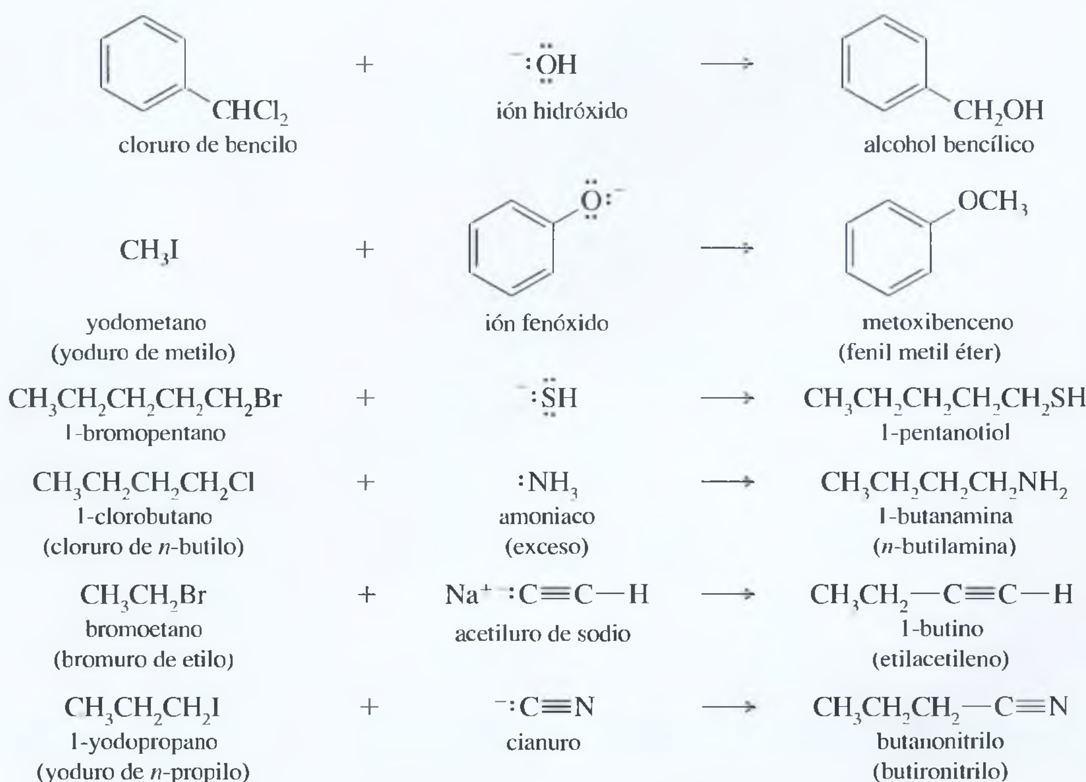
Muchas reacciones tienen lugar mediante mecanismos S_N2. La reacción de un haluro de alquilo, como el yoduro de metilo, con ión hidróxido da lugar a la formación de un alcohol. Otros nucleófilos convierten a los haluros de alquilo en una amplia variedad de grupos funcionales. El resumen siguiente muestra algunos de los tipos de compuestos que se pueden formar por desplazamiento nucleofílico de los haluros de alquilo.

RESUMEN **Reacciones S_N2 de haluros de alquilo**

$$\text{Nuc:}^- + \text{R—X} \longrightarrow \text{Nuc—R} + \text{X}^-$$

Nucleófilo		Producto	Clase de producto
R—X + $^-$:I:	⟶	R—I:	haluro de alquilo
R—X + $^-$:OH	⟶	R—OH	alcohol
R—X + $^-$:OR′	⟶	R—OR′	éter
R—X + $^-$:SH	⟶	R—SH	tiol (mercaptano)
R—X + $^-$:SR′	⟶	R—SR′	tioéter (sulfuro)
R—X + :NH_3	⟶	R—NH_3^+ X^-	amina
R—X + $^-$:N=N^+=N:$^-$	⟶	R—N=N^+=N:$^-$	azida
R—X + $^-$:C≡C—R′	⟶	R—C≡C—R′	alquino
R—X + $^-$:C≡N:	⟶	R—C≡N:	nitrilo
R—X + R′—COO:$^-$	⟶	R′—COO—R	éster
R—X + :$P(Ph)_3$	⟶	$[R—PPh_3]^+$ X^-	sal de fosfonio

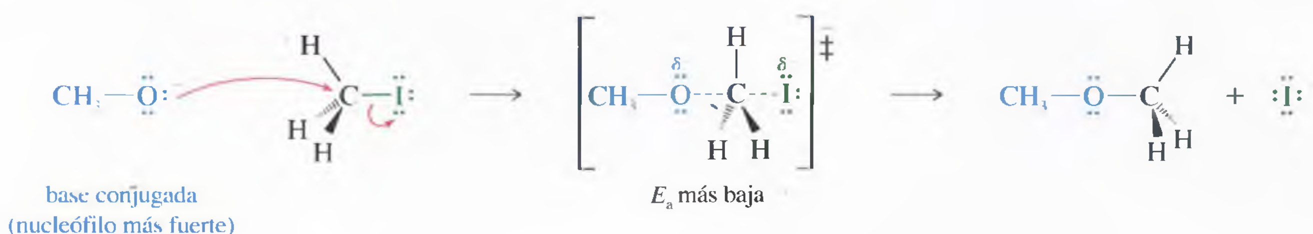
Ejemplos

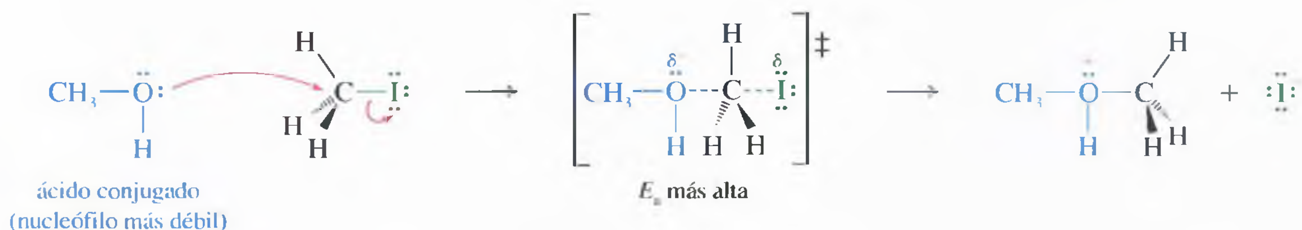


en las reacciones S_N2 aproximadamente un millón de veces más rápido que el metanol. Generalmente es cierto que una especie con carga negativa es un nucleófilo más fuerte que una especie neutra similar.

El ión metóxido tiene electrones no enlazantes fácilmente disponibles para formar un enlace. En el estado de transición, la carga negativa es compartida por el oxígeno del ión metóxido y por el grupo saliente haluro. Sin embargo, el metanol no tiene carga negativa; el estado de transición tiene una carga negativa parcial en el haluro, pero una carga positiva parcial en el átomo de oxígeno del metanol. Este caso del metanol y del ión metóxido se puede generalizar diciendo que:

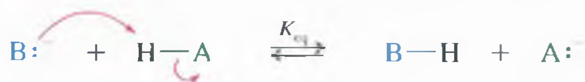
Una base es siempre un nucleófilo más fuerte que su ácido conjugado.





Podríamos pensar que el metóxido es mucho mejor nucleófilo porque es mucho más básico. Esto sería un error, ya que la basicidad y la nucleofilia son propiedades diferentes. La **basicidad** viene determinada por la *constante de equilibrio* para abstraer un *protón*. La **nucleofilia** se define por la *velocidad* de ataque sobre un *átomo de carbono* electrofílico para dar sustituciones o adiciones. En ambos casos, el nucleófilo (o base) forma un nuevo enlace; si el nuevo enlace lo forma con un protón, ha reaccionado como una **base**, si el nuevo enlace lo forma con el carbono, ha reaccionado como un **nucleófilo**. Predecir de qué forma puede reaccionar una especie podría ser difícil. La mayoría de los buenos nucleófilos (pero no todos) también son bases fuertes, y viceversa.

Basicidad



Nucleofilia



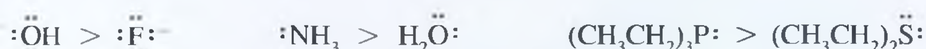
La Tabla 6.3 recoge algunos nucleófilos frecuentes, en orden creciente de su nucleofilia, en disolventes comunes como agua y alcoholes. La fuerza de los nucleófilos muestra principalmente tres tendencias expuestas a continuación.

RESUMEN Tendencias en la nucleofilia

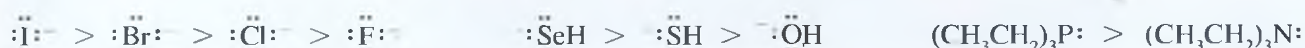
1. Una especie con una carga negativa es un nucleófilo más fuerte que una especie neutra similar. En particular, una base es un nucleófilo más fuerte que su ácido conjugado.



2. La nucleofilia decrece de izquierda a derecha en la tabla periódica en consonancia con el incremento de la electronegatividad, de izquierda a derecha. Los elementos más electronegativos retienen con más fuerza los electrones no enlazantes, que son menos reactivos a la hora de formar nuevos enlaces.



3. La nucleofilia aumenta de arriba hacia abajo en la tabla periódica, igual que el aumento de volumen y la polarizabilidad de los átomos.

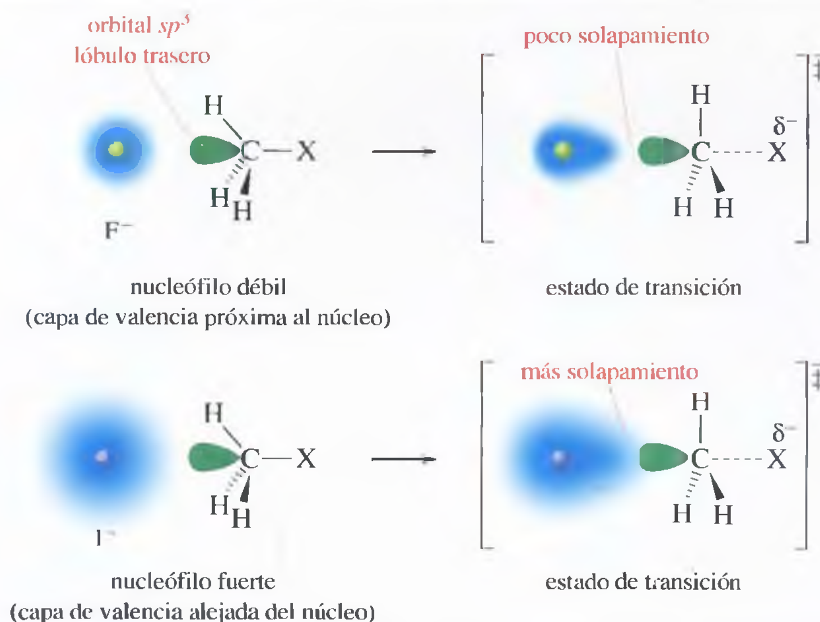


La tercera tendencia refleja la habilidad de un átomo a formar parte de un enlace parcial cuando comienza a atacar a un átomo de carbono electrofílico. A medida que se va hacia abajo en una columna de la tabla periódica, los átomos son más voluminosos, con más electrones a mayor distancia del núcleo. Los electrones son retenidos con menos fuerza y el átomo es más **polarizable**: sus electrones se pueden mover con más libertad hacia la carga positiva (del electrófilo), dando lugar a un enlace más fuerte en el estado de transición. *El aumento de movilidad de estos electrones facilita al átomo la formación de un enlace a una distancia relativamente larga.*

La Figura 6.5 ilustra este efecto de polarizabilidad, comparando el ataque de los iones yoduro y fluoruro a un haluro de metilo. La capa externa del ión fluoruro corresponde al segundo nivel atómico (2º periodo) y sus electrones de valencia están fuertemente retenidos, próximos al núcleo. El ión fluoruro es un nucleófilo «débil» (baja polarizabilidad) y su núcleo se debe aproximar mucho al núcleo del carbono para que los electrones comiencen a solaparse y a formar enlace. En el estado de transición hay poco solapamiento entre el fluor y el carbono. La capa externa del ión yoduro corresponde al quinto nivel atómico (5º periodo), por lo que estos electrones están retenidos débilmente, lo que hace que el ión yoduro sea un nucleófilo «fuerte» (alta polarizabilidad). Los electrones más externos (con mayor movimiento y libertad) comienzan a desplazarse y solaparse con el átomo de carbono desde mucho más lejos. Hay gran cantidad de solapamiento entre el yodo y el carbono en el estado de transición.

TABLA 6.3 Algunos nucleófilos comunes ordenados por su carácter nucleofílico decreciente en disolventes hidroxílicos como el agua y los alcoholes

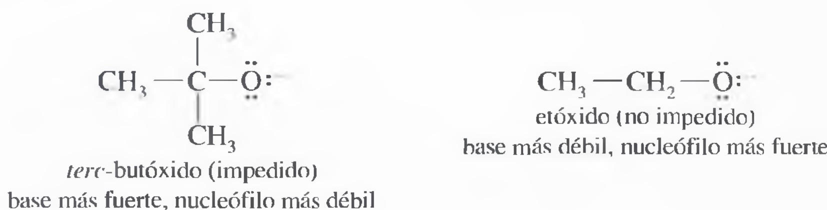
nucleófilos fuertes		nucleófilos moderados	$:\ddot{Br}:^-$
	$(CH_3CH_2)_3P:$		$:NH_3$
	$^-:\ddot{S}-H$		$CH_3-\ddot{S}-CH_3$
	$:\ddot{I}:^-$		$:\ddot{Cl}:^-$
	$(CH_3CH_2)_2\ddot{N}H$		$CH_3C(=O)-\ddot{O}:^-$
	$^-:C\equiv N$		
	$(CH_3CH_2)_3N:$	nucleófilos débiles	$:\ddot{F}:^-$
	$H-\ddot{O}:^-$		$H-\ddot{O}-H$
	$CH_3-\ddot{O}:^-$		$CH_3-\ddot{O}-H$



◀ **Figura 6.5**
Comparación de los iones fluoruro y yoduro como nucleófilos en las reacciones S_N2. El fluoruro retiene fuertemente los electrones, que no pueden formar enlace C—F hasta que los átomos están próximos. El yoduro retiene los electrones externos con menos fuerza, por lo que es más fácil que se forme un enlace en la reacción.

6.10A Influencia estérica en la nucleofilia

Para que un ión o una molécula sirvan como nucleófilos, deben aproximarse a un átomo de carbono y atacarlo. Los grupos voluminosos en los nucleófilos dificultan esta aproximación y disminuyen la velocidad de reacción. Por ejemplo, el ión *terc*-butóxido es una *base* más fuerte (para abstraer protones) que el ión etóxido, pero el ión *terc*-butóxido tiene tres grupos metilo que dificultan la aproximación al átomo de carbono, por lo tanto, el ión etóxido es un nucleófilo más fuerte que el ión terc-butóxido. Al hecho de que grupos voluminosos interfieran en una reacción, debido a su tamaño, se le conoce como **impedimento estérico**.



El impedimento estérico tiene poco efecto en la *basicidad*, ya que la basicidad implica el ataque sobre un protón que generalmente está accesible y no impedido; sin embargo, cuando un ataque *nucleofílico* a un átomo de carbono está implicado, una base voluminosa no se puede aproximar al átomo de carbono tan fácilmente. La mayoría de las bases son nucleófilas, capaces de atacar a un protón o a un átomo de carbono electrofílico. Si se quiere que una especie actúe como base, se utiliza un reactivo voluminoso como el ión *terc*-butóxido; si se quiere que actúe como nucleófilo, se utiliza un reactivo menos impedido, como el etóxido.

PROBLEMA 6.16

Para cada par, prediga el nucleófilo más fuerte en la reacción S_N2 (utilizando un alcohol como disolvente). Explique su predicción.

(a) $(CH_3CH_2)_3N$ o $(CH_3CH_2)_2NH$ **(b)** $(CH_3)_2O$ o $(CH_3)_2S$
(c) NH_3 o PH_3 **(d)** CH_3S^- o H_2S
(e) $(CH_3)_3N$ o $(CH_3)_2O$ **(f)** CH_3S^- o CH_3OH
(g) $(CH_3)_2CHO^-$ o $CH_3CH_2CH_2O^-$ **(h)** I^- o Cl^-

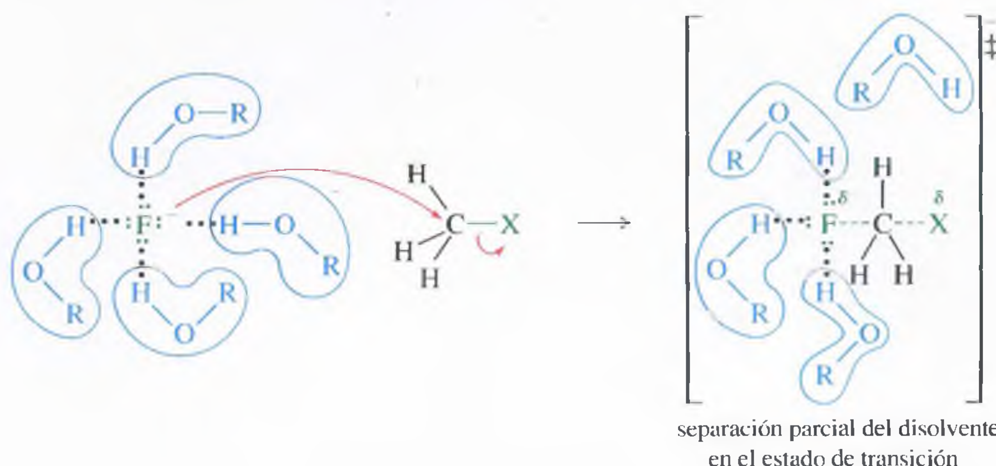
SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

El impedimento estérico (volumen) dificulta la nucleofilia (S_N2) más que la basicidad.

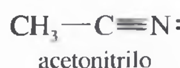
6.10B Influencia del disolvente en la nucleofilia

Otro factor que influye en la nucleofilia de los iones es su solvatación, particularmente en disolventes próticos. Un **disolvente prótico** es aquel que tiene protones ácidos, generalmente en forma de grupos O—H o N—H. Estos grupos forman enlaces de hidrógeno con los nucleófilos cargados negativamente. Los disolventes próticos, especialmente los alcoholes, son apropiados para las sustituciones nucleofílicas, ya que los reactivos (haluros de alquilo, nucleófilos, etc.) tienden a ser bastante solubles.

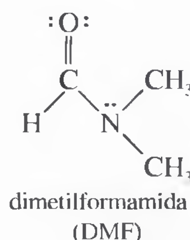
En un disolvente prótico, los aniones pequeños se solvatan más fuertemente que los grandes, ya que el disolvente se aproxima más a un ión pequeño y forma enlaces de hidrógeno más fuertes. Cuando un anión reacciona como nucleófilo, se requiere energía para «retirar» alguna de las moléculas de disolvente, rompiendo alguno de los enlaces de hidrógeno que estabilizaban al anión solvatado. Si el ión es más pequeño, como el fluoruro, se requiere más energía para poder separar el disolvente de este ión que está fuertemente solvatado que de otro ión más grande, que está más débilmente solvatado, como el yoduro.



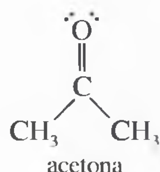
separación parcial del disolvente en el estado de transición



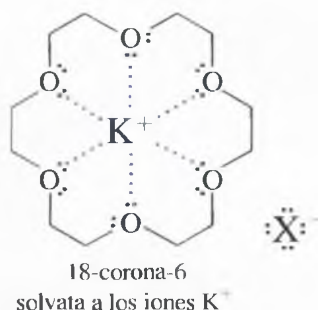
acetonitrilo



dimetilformamida (DMF)



acetona



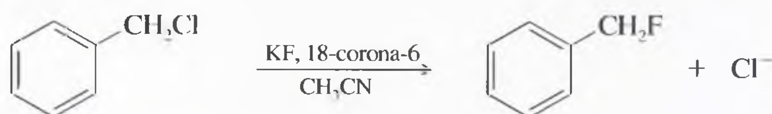
18-corona-6 solvata a los iones K^+

Esta solvatación incrementada de los aniones más pequeños en disolventes próticos (debido a su mayor potencial de campo iónico) requiere más energía para separar las moléculas de disolvente y reduce su nucleofilia (por razones energéticas y de aproximación). Este fenómeno actúa simultáneamente con el observado respecto a la polarizabilidad: la polarizabilidad aumenta al aumentar el número atómico y por otra parte la energía de solvatación (en disolventes próticos) disminuye cuando aumenta el número atómico. Por lo tanto, la nucleofilia (en disolventes próticos), si se comparan especies similares con igual carga, generalmente aumenta de arriba hacia abajo en una columna o grupo de la tabla periódica.

En contraste con los disolventes próticos, los disolventes apróticos (disolventes sin grupos O—H o N—H) incrementan la nucleofilia de los aniones. Un anión es más reactivo en un disolvente aprótico porque no está apreciablemente solvatado (anión casi «desnudo»). No hay enlaces de hidrógeno que romper cuando el disolvente ha de hacerse sitio para que el nucleófilo se aproxime a un átomo de carbono electrofílico. La capacidad de solvatación relativamente débil de los disolventes apróticos también es una desventaja: la mayoría de los reactivos iónicos, polares, no son solubles en disolventes apróticos sencillos como los alcanos.

Los **disolventes apróticos polares** tienen momentos dipolares fuertes para permitir la solubilidad, a pesar de que no tienen grupos O—H o N—H que formen enlaces de hidrógeno con los aniones. Ejemplos prácticos de disolventes polares apróticos son el acetonitrilo, la dimetilformamida y la acetona. Se pueden añadir sustancias solvatantes específicas que faciliten la solubilidad sin afectar a la reactividad del nucleófilo. Por ejemplo, el «éter corona» 18-corona-6 solvata a iones potasio; si se utiliza la sal de potasio de un nucleófilo y se solvatan los iones potasio con este éter corona, el anión nucleofílico pasa al seno del disolvente, aumenta su concentración en la disolución y se facilita la reacción.

El siguiente ejemplo muestra cómo el ión fluoruro, generalmente un nucleófilo pobre en disolventes hidroxílicos (próticos), puede ser un buen nucleófilo en un disolvente aprótico. A pesar de que el KF no es muy soluble en acetonitrilo, el 18-corona-6 solvata los iones potasio y «arrastra» a la disolución a los iones fluoruro pobremente solvatados (y por tanto nucleofílicos).



6.11 Reactividad del sustrato en las reacciones S_N2

Igual que el nucleófilo es importante en las reacciones S_N2, también lo es la estructura del haluro de alquilo. Con frecuencia nos referimos al haluro de alquilo como **sustrato**: compuesto que está siendo atacado por el reactivo. Además de los haluros de alquilo, hay otros tipos de compuestos que sirven como sustratos en las reacciones S_N2. Para ser un buen sustrato en el ataque por un nucleófilo en las reacciones S_N2, la molécula debería tener un átomo de carbono electrofílico con un buen **grupo saliente** y el átomo de carbono no debería estar demasiado **impedido estéricamente** para que el nucleófilo pueda atacar.

6.11A Influencia del grupo saliente en el sustrato

Un grupo saliente tiene dos objetivos en las reacciones S_N2: polarizar el enlace C—X (haciendo electrofílico al átomo de carbono) y desprenderse con el par de electrones con el que estaba enlazado al átomo de carbono electrofílico. Para llevar a cabo estas misiones, un buen grupo saliente debería ser:

1. Aceptor de electrones, para polarizar al átomo de carbono.
2. Estable (no una base fuerte) una vez que ha salido.
3. Polarizable, para estabilizar el estado de transición.

1. El grupo saliente debe ser el *aceptor de electrones* para crear una carga positiva parcial en el átomo de carbono, haciendo al carbono electrofílico. Un grupo saliente aceptor de electrones también estabiliza el estado de transición cargado negativamente. Los átomos de los halógenos son fuertemente electronegativos, por lo que los haluros de alquilo son sustratos comunes en las reacciones S_N2. El oxígeno, el nitrógeno y el azufre también forman enlaces fuertemente polarizados con el carbono y, con los sustituyentes apropiados, pueden convertirse en grupos salientes excelentes.

Fuertemente polarizado



2. El grupo saliente debe ser *estable* una vez que se ha desprendido con el par de electrones que lo unían al carbono. Se necesita un grupo saliente estable para que los valores energéticos sean favorables. El grupo saliente se desprende en el estado de transición. Un grupo saliente reactivo aumentaría la energía del estado de transición, haciendo más lenta la reacción. La energía del grupo saliente también se refleja en la energía de los productos, desplazando el equilibrio hacia los reactivos.

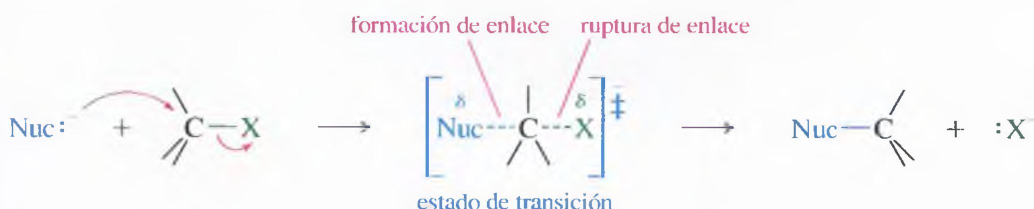


TABLA 6.4 Bases débiles que son grupos salientes comunes

Iones	$:\ddot{Cl}:^-$ $:\ddot{Br}:^-$ $:\ddot{I}:^-$	$^-:\ddot{O}-S(=O)_2-R$	$^-:\ddot{O}-S(=O)_2-OR$	$^-:\ddot{O}-P(=O)(O^-)-OR$
	haluros	sulfonato	sulfato	fosfato
Moléculas neutras	$:\ddot{O}(H)-H$	$:\ddot{O}(H)-R$	$:N(R)_2-R$	$:P(R)_2-R$
	agua	alcoholes	aminas	fosfinas

Los buenos grupos salientes deberían ser *bases débiles*, por lo que son bases conjugadas de ácidos fuertes. Los hidrácidos de los halógenos, HCl, HBr y HI, son fuertes y sus bases conjugadas, Cl^-, Br^- y I^-, son débiles. Otras bases débiles, como los iones sulfato, sulfonato y fosfato, también pueden servir como buenos grupos salientes. La Tabla 6.4 recoge ejemplos de grupos salientes buenos.

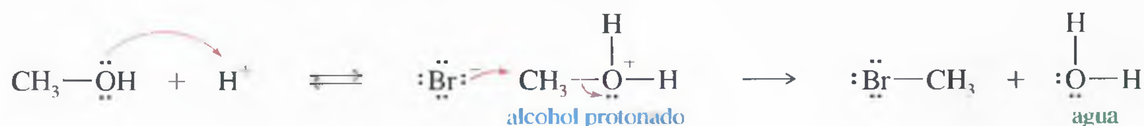
El ión hidróxido, los iones alcóxido y otras bases fuertes son grupos salientes pobres en las reacciones S_N2. Por ejemplo, el grupo —OH de un alcohol es un grupo saliente malo porque tendría que liberarse como ión hidróxido.



Iones que son bases fuertes y grupos salientes pobres



La Tabla 6.4 también contiene algunas moléculas neutras que pueden ser buenos grupos salientes. Una molécula neutra a menudo sirve como grupo saliente de un electrófilo *cargado positivamente*; por ejemplo, si un alcohol se coloca en una solución ácida, el grupo hidroxilo se protona, por lo que el agua es el grupo saliente. Observe que la necesidad de protonación del alcohol (requerimiento de un ácido) limita la nucleofilia de estas pocas bases débiles, como el ión bromuro y el yoduro. Un nucleófilo fuertemente básico protonado se convertiría en ácido.



3. Finalmente, un buen grupo saliente debería ser *polarizable*, para mantener un enlace parcial con el átomo de carbono en el estado de transición. Este enlace ayuda a estabilizar el estado de transición y reduce la energía de activación. La salida de un grupo saliente es parecida al ataque de un nucleófilo, excepto en que el enlace se rompe en lugar de formarse. Los nucleófilos polarizables y los grupos salientes polarizables estabilizan el estado de transición, con mayor participación en los enlaces transitorios y a mayor distancia. El ión yoduro, uno de los iones más polarizables, es un buen nucleófilo y un buen grupo saliente. En contraste, el ión fluoruro es un ión pequeño, «duro». El ión fluoruro es un nucleófilo pobre (en disolventes próticos) y un mal grupo saliente en reacciones S_N2.

PROBLEMA 6.17

Cuando el dimetil éter ($CH_3—O—CH_3$) se trata con HBr concentrado, los productos iniciales son el CH_3Br y el CH_3OH. Proponga un mecanismo para que tenga lugar esta reacción.

SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

No se han de escribir reacciones S_N2 que contengan iones hidróxido, alcóxido u otras bases fuertes como grupos salientes.

6.11B Influencia estérica en el sustrato

Diferentes haluros de alquilo experimentan reacciones S_N2 a velocidades diferentes. La estructura del sustrato es el factor más importante que condiciona su reactividad en el desplazamiento S_N2. La reacción transcurre con rapidez en los haluros de metilo y con los sustratos primarios; sin embargo, con los haluro secundarios es más lenta. Los haluros terciarios no reaccionan por mecanismos S_N2. La Tabla 6.5 muestra el efecto de la sustitución en los grupos alquilo sobre la velocidad en los desplazamientos S_N2.

Para los haluros de alquilo sencillos, las velocidades relativas en desplazamientos S_N2 son:

Velocidades relativas en las reacciones S_N2: $CH_3X > 1° > 2° > 3°$

La explicación física para este orden de reactividad se deduce a partir de la información de la Tabla 6.5. Todos los compuestos de reactividad lenta tienen una propiedad en común: el lado posterior del átomo de carbono electrofílico está impedido por la presencia de grupos voluminosos. Los haluros terciarios tienen más dificultad que los haluros secundarios y éstos más que los primarios. Un haluro primario voluminoso (como el bromuro de neopentilo) experimenta una reacción S_N2 a velocidad similar que la de un haluro terciario. Las velocidades relativas muestran que es el volumen de los grupos alquilo, en lugar de un efecto electrónico, lo que dificulta la reactividad de los haluros de alquilo voluminosos en los desplazamientos S_N2.

Este efecto en la velocidad es otro ejemplo de **impedimento estérico**. Cuando el nucleófilo se aproxima a la parte trasera del átomo de carbono electrofílico, debe acercarse hasta una distancia de enlace e interaccionar con el lóbulo posterior del orbital sp^3 del C—X. Si hay dos grupos alquilo enlazados al átomo de carbono, esto es difícil; tres grupos alquilo lo hacen imposible. Un solo grupo alquilo puede producir gran cantidad de impedimento estérico si es muy voluminoso, como el grupo *terc*-butilo del bromuro de neopentilo.

La Figura 6.6 muestra la reacción S_N2 del ión hidróxido con el bromuro de etilo (1°), el bromuro de isopropilo (2°) y el bromuro de *terc*-butilo (3°). El nucleófilo puede acercarse fácilmente al átomo de carbono electrofílico del bromuro de etilo; el acercamiento en el bromuro de isopropilo está impedido, pero todavía es posible; sin embargo, el acercamiento S_N2 al carbono terciario del bromuro de *terc*-butilo es imposible por el impedimento estérico debido a los tres grupos metilo. Construya modelos del bromuro de etilo, bromuro de isopropilo y bromuro de *terc*-butilo, y compare la facilidad de formarse un enlace con un átomo a través de un ataque dorsal.

PROBLEMA 6.18

Coloque los siguientes compuestos por orden decreciente de su reactividad, en reacciones S_N2, con etóxido de sodio ($Na^+ \ ^-OCH_2CH_3$) en etanol.

(a) cloruro de metilo
(b) bromuro de isopropilo
(c) yoduro de *terc*-butilo
(d) yoduro de metilo
(e) bromuro de neopentilo
(f) cloruro de etilo

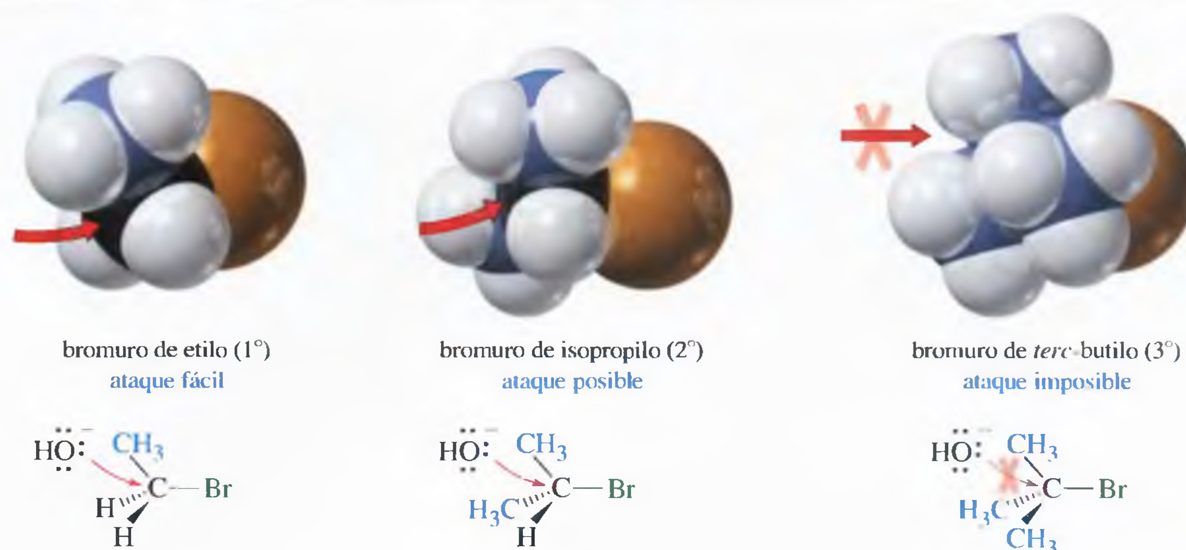
SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

No escriba reacciones S_N2 en las que participen haluros de alquilo terciarios.

TABLA 6.5 Efecto de los sustituyentes en las velocidades de las reacciones S_N2

Clase de haluro	Ejemplo	Velocidad relativa
metilo	$CH_3—Br$	>1000
primario (1°)	$CH_3CH_2—Br$	50
secundario (2°)	$(CH_3)_2CH—Br$	1
terciario (3°)	$(CH_3)_3C—Br$	<0.001
n-butilo (1°)	$CH_3CH_2CH_2CH_2—Br$	20
isobutilo (1°)	$(CH_3)_2CHCH_2—Br$	2
neopentilo (1°)	$(CH_3)_3CCH_2—Br$	0.0005

Nota: dos o tres grupos alquilo, o incluso un solo grupo alquilo voluminoso, enlentecen la velocidad de reacción. Las velocidades que se han incluido en la tabla están comparadas con el ejemplo del carbono secundario (bromuro de isopropilo), al que se le asigna la velocidad relativa 1.



▲ **Figura 6.6**
El ataque S_N2 en un haluro de alquilo primario sencillo no está impedido; el ataque en un haluro de alquilo secundario está impedido, y el ataque en un haluro de alquilo terciario es imposible.

PROBLEMA 6.19

Para cada par de compuestos, diga qué compuesto es el mejor sustrato para una reacción S_N2.

(a) 2-metil-1-yodopropano o yoduro de *terc*-butilo.
(b) Bromuro de ciclohexilo o 1-bromo-1-metilciclohexano.
(c) 2-bromobutano o bromuro de isopropilo.
(d) 2,2-dimetil-1-clorobutano o 2-clorobutano.
(e) 1-yodo-2,2-dimetilpropano o yoduro de isopropilo.

6.12 Estereoquímica de la reacción S_N2

Como se ha visto, las reacciones S_N2 requieren el ataque de un nucleófilo por la parte posterior de un átomo de carbono electrofílico (Figura 6.7). Un átomo de carbono sólo puede tener cuatro orbitales enlazantes completos (un octeto), por lo que el grupo saliente debe desprenderse tan pronto como el nucleófilo se enlace al átomo de carbono electrofílico. Los electrones del nucleófilo se insertan en el lóbulo posterior del orbital molecular antienlazante del enlace del grupo saliente con el carbono C—Br (porque el OM enlazante ya está lleno). El aumento de la densidad electrónica de este OM antienlazante debilita el enlace C—Br, propiciando la salida del bromo.

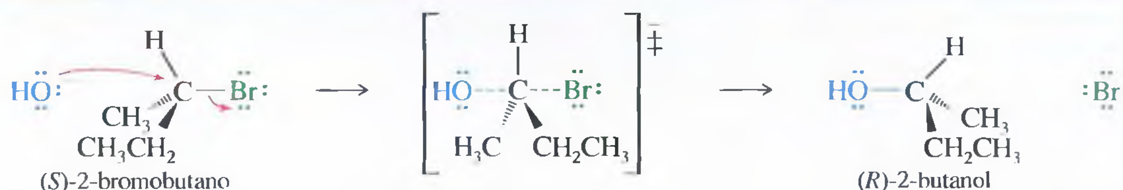
El **ataque posterior** deforma el tetraedro del átomo de carbono electrofílico desde dentro hacia fuera, como cuando un paraguas es invertido por el viento (Figura 6.7). En el producto, el nucleófilo asume la posición estereoquímica opuesta a la posición que al principio ocupaba el grupo saliente; a este resultado se le conoce como **inversión de configuración** del átomo de carbono.

En el caso de un átomo de carbono asimétrico, el ataque posterior o dorsal da lugar a la configuración opuesta del átomo de carbono. El desplazamiento S_N2 es el ejemplo más común de una **inversión de Walden**, un paso (en una secuencia de reacciones) donde un átomo de carbono asimétrico sufre la inversión de la configuración. En la década de 1890, Paul Walden, de la Universidad de Tübingen (Alemania), fue uno de los primeros que estudió las reacciones en las que se producía inversión de configuración.



▲ Figura 6.7
La reacción S_N2 tiene lugar a través del ataque del nucleófilo sobre el lóbulo posterior del OM antienlazante del enlace C— Br. El ataque posterior o dorsal invierte el tetraedro del átomo de carbono, de forma similar a como el viento invierte un paraguas.

MECANISMO Inversión de configuración en la reacción S_N2



En algunos casos, la inversión de la configuración es muy clara; por ejemplo, cuando el *cis*-1-bromo-3-metilciclopentano experimenta un desplazamiento S_N2 por el ión hidróxido, la inversión de la configuración da lugar al *trans*-3-metilciclopentanol.



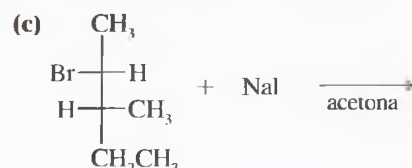
El desplazamiento S_N2 es un buen ejemplo de **reacción estereoespecífica,** en la que estereoisómeros diferentes del sustrato reaccionan para obtener estereoisómeros diferentes del producto. Para estudiar el mecanismo de una sustitución nucleofílica, a menudo se mira el producto para ver si la reacción es estereoespecífica, con inversión de la configuración; si lo es, el mecanismo S_N2 es una buena posibilidad, especialmente si la cinética de la reacción es de segundo orden. En muchos casos (por ejemplo, carbono no asimétrico o anillo), es imposible determinar si la inversión ha tenido lugar; en estos casos, se utiliza la cinética y otras evidencias que ayuden a determinar el mecanismo de la reacción.

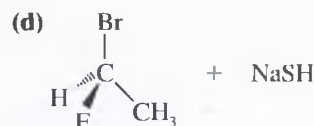
PROBLEMA 6.20

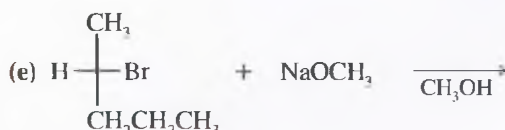
Represente una estructura en perspectiva o una proyección de Fischer para los productos de las siguientes reacciones S_N2:

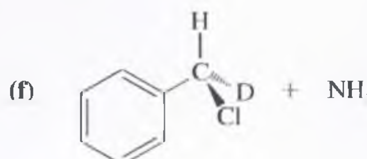
(a) *trans*-1-bromo-3-metilciclopentano + KOH

(b) (*R*)-2-bromopentano + KCN

(c) 

(d) 

(e) 

(f) 

PROBLEMA 6.21

En condiciones apropiadas, el (*S*)-1-bromo-1-fluoroetano reacciona con metóxido de sodio para obtener (*S*)-1-fluoro-1-metoxietano.



$$CH_3CHBrF + NaOCH_3 \longrightarrow CH_3CHFOCH_3 + NaBr$$
$$(S) \qquad\qquad\qquad (S)$$

(a) ¿Por qué se desplaza el bromuro en lugar del fluoruro?

(b) Represente las estructuras en perspectiva (como se muestra en la página anterior para el 2-bromobutano) para el material de partida, el estado de transición y los productos.

(c) ¿El producto muestra retención o inversión de configuración?

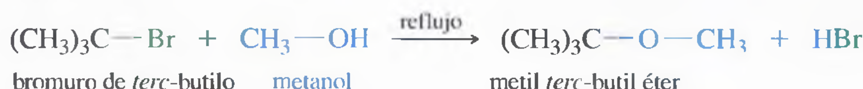
(d) ¿Este resultado es coherente con una reacción con mecanismo S_N2?

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

(*R*) y (*S*) sólo son nombres, no hay que fijarse en estos nombres para determinar la estereoquímica de una reacción[1].

6.13 Sustitución nucleofílica unimolecular: la reacción S_N1

Cuando se mezcla bromuro de *terc*-butilo con metanol y se calienta a reflujo se obtiene el metil *terc*-butil éter como uno de los productos de la reacción. Como esta reacción tiene lugar en un disolvente que actúa como nucleófilo, se denomina **solvólisis** (*solvo* por «disolvente», *lisis* por «ruptura»).



$$(CH_3)_3C{-}Br + CH_3{-}OH \xrightarrow{\text{reflujo}} (CH_3)_3C{-}O{-}CH_3 + HBr$$

bromuro de *terc*-butilo metanol metil *terc*-butil éter

Esta solvólisis es una sustitución, ya que el metóxido ha reemplazado al bromuro en el grupo *terc*-butilo. Sin embargo este proceso no tiene lugar por un mecanismo S_N2. El mecanismo S_N2 requiere un nucleófilo fuerte y un sustrato que no esté demasiado impedido. El metanol es un nucleófilo débil y el bromuro de *terc*-butilo es un haluro terciario impedido: un sustrato S_N2 pobre.

Una característica interesante de esta reacción es que la velocidad no depende de la concentración del metanol, el nucleófilo. La velocidad sólo depende de la concentración del sustrato, el bromuro de *terc*-butilo.

$$\text{velocidad} = k_r[(CH_3)_3C{-}Br]$$

Esta ecuación de velocidad es de primer orden: primer orden respecto a la concentración del haluro de alquilo y de orden cero respecto a la concentración del nucleófilo. Como la velocidad no depende de la concentración del nucleófilo, se deduce que el nucleófilo no está

[1] *Nota de los traductores:* esto es así, pues al cambiar un sustituyente del carbono asimétrico en una reacción de sustitución nucleofílica puede mantenerse la misma notación *R* o *S* (al cambiar el tipo y orden de prioridad de los ligandos) en el producto, aun habiéndose producido una inversión de la configuración.

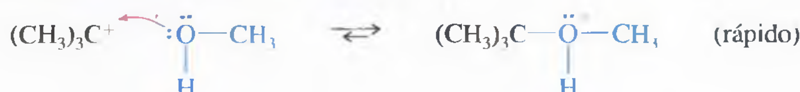
presente en el estado de transición del paso limitante de velocidad. El nucleófilo debe reaccionar *después* del paso lento.

Este tipo de sustitución se denomina **reacción S_N1** (*sustitución nucleofílica unimolecular*). El término *unimolecular* quiere decir que sólo una molécula está implicada en el estado de transición del paso limitante de la velocidad de reacción. El mecanismo de la reacción S_N1 del bromuro de *terc*-butilo con metanol se muestra a continuación. La ionización del haluro de alquilo (primer paso) es el paso limitante de la velocidad.

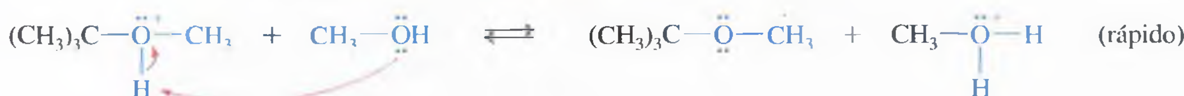
Paso 1: formación del carbocatión (limitante de la velocidad)



Paso 2: ataque nucleofílico en el carbocatión



Paso final: cesión de un protón al disolvente



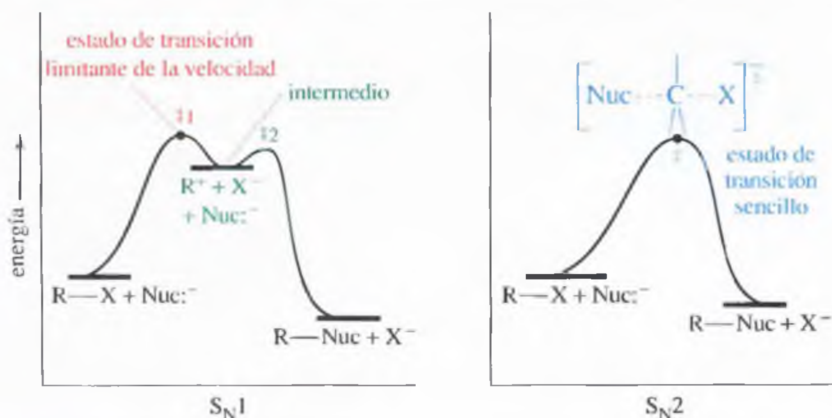
El mecanismo S_N1 es un proceso de múltiples pasos. El primer paso es una ionización lenta para formar un carbocatión. El segundo paso es un ataque rápido de un nucleófilo al carbocatión. El carbocatión es un electrófilo fuerte y reacciona rápidamente tanto con un nucleófilo fuerte como con uno débil. En el caso de ataque de una molécula de alcohol o de agua (como nucleófilos), la pérdida de un protón da lugar al producto neutro final. El mecanismo general para la reacción S_N1 es el siguiente:

MECANISMO CLAVE La reacción S_N1

Paso 1: formación de un carbocatión (limitante de la velocidad). *Paso 2:* ataque nucleofílico al carbocatión (rápido).



El diagrama de energía de la reacción (Figura 6.8) muestra por qué la velocidad no depende de la fuerza o concentración del nucleófilo. La ionización (primer paso) es altamente endotérmica y su gran energía de activación determina la velocidad total de la reacción. El ataque nucleofílico (segundo paso) es fuertemente exotérmico, con un estado de transición de energía más baja. En efecto, un nucleófilo reacciona con el carbocatión tan pronto como éste se forma.

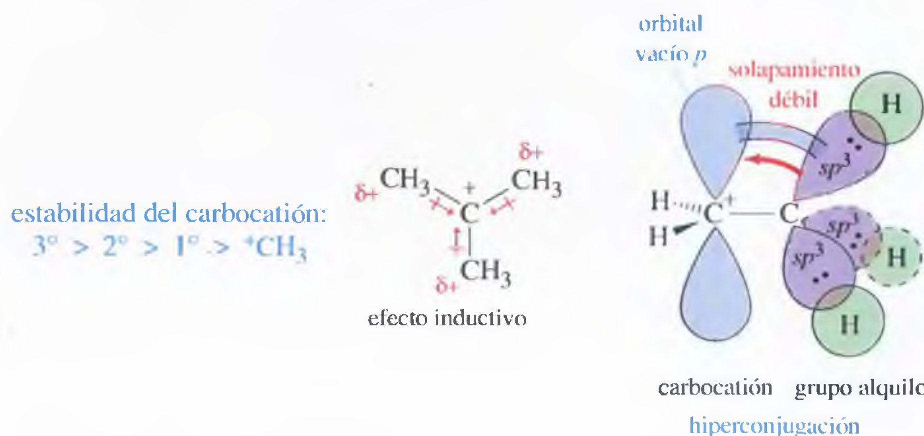


◀ Figura 6.8
Diagramas de energía de las reacciones S_N1 y S_N2. La reacción S_N1 tiene un mecanismo que consta de dos pasos, con dos estados de transición (‡1 y ‡2) y un carbocatión intermedio. La reacción S_N2 sólo tiene un estado de transición y no tiene intermedios.

En la Figura 6.8 se comparan los diagramas de energía de reacción de los mecanismos S_N1 y S_N2. El S_N1 tiene un intermedio, el carbocatión. El intermedio aparece como un mínimo relativo (punto bajo) en el diagrama de energía de reacción. Los reactivos y condiciones que favorecen la formación del carbocatión (paso lento) aceleran la reacción S_N1; los reactivos y condiciones que dificultan su formación retardan la reacción.

6.13A Influencia de los sustituyentes

El paso limitante de la velocidad de la reacción S_N1 es la ionización para formar un carbocatión, proceso fuertemente endotérmico. El estado de transición (‡1) se asemeja al carbocatión (postulado de Hammond, Sección 4.14), por lo que las velocidades de las reacciones S_N1 tienen una gran dependencia de la estabilidad del carbocatión. En la Sección 4.16A, se vio cómo en los cationes alquilo el carbocatión estaba estabilizado por la donación de electrones a través de los enlaces sigma (*efecto inductivo*) mediante el solapamiento de los orbitales llenos (C—H de los grupos alquilo) con el orbital vacío *p* del carbocatión (*hiperconjugación*); por tanto, los carbocationes altamente sustituidos son más estables.



La reactividad en los mecanismos de sustitución S_N1 depende de la estabilidad del carbocatión.



Este orden es *opuesto* al de las reacciones S_N2. Los grupos alquilo dificultan la reacción S_N1 ya que bloquean el ataque de un nucleófilo fuerte, pero facilitan la reacción S_N1 por la estabilización del carbocatión intermedio.

La estabilización por resonancia del carbocatión también puede promover la reacción S_N1. Por ejemplo, el bromuro de alilo es un haluro primario, pero experimenta la reacción S_N1 casi tan rápido como un haluro secundario. El carbocatión formado por ionización está estabilizado por resonancia, con la carga positiva repartida de la misma forma sobre los dos átomos de carbono de los extremos.



SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS
Los cationes primarios difícilmente se forman en una disolución, a menos que estén estabilizados por resonancia.

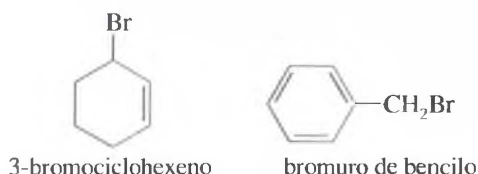
PROBLEMA 6.22

Elija el miembro de cada par que reaccionará más rápidamente por un mecanismo S_N1.

(a) 1-bromopropano o 2-bromopropano.
(b) 2-bromo-2-metilbutano o 2-bromo-3-metilbutano.
(c) Bromociclohexano o 3-bromociclohexeno.
(d) 1-bromo-2,2-dimetilpropano o 2-bromopropano.

PROBLEMA 6.23

El 3-bromociclohexeno es un haluro secundario y el bromuro de bencilo es un haluro primario. Los dos haluros experimentan sustituciones S_N1 casi con la misma rapidez que la mayoría de haluros terciarios. Utilice las estructuras de resonancia para explicar esta incrementada reactividad.



6.13B Influencia del grupo saliente

El grupo saliente rompe su enlace con el carbono en el paso de ionización limitante de la velocidad del mecanismo S_N1. Un grupo saliente altamente polarizable ayuda a estabilizar el estado de transición limitante de la velocidad a través del enlace parcial cuando sale. El grupo saliente debería ser una base débil, muy estable después de desprenderse, llevándose el par de electrones con el que estaba unido al carbono.

La Figura 6.9 muestra el estado de transición del paso de ionización de la reacción S_N1. Observe cómo el grupo saliente adquiere una carga negativa mientras estabiliza al nuevo carbocatión a través del enlace parcial. El grupo saliente debería estabilizarse cuando adquiere carga negativa y polarizarse para facilitar el enlace parcial cuando se desprende. Un buen grupo saliente es tan necesario en la reacción S_N1 como en la S_N2 y grupos salientes similares son igualmente efectivos para cualquiera de las dos reacciones. La Tabla 6.4 (p. 234) recoge algunos grupos salientes frecuentes.

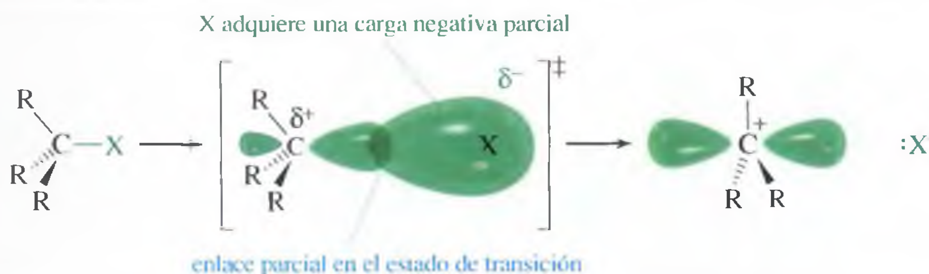
PROBLEMA 6.24

Elija el miembro de cada par que reaccionará más rápido por el mecanismo S_N1.

(a) 2-yodo-2-metilbutano o cloruro de *terc*-butilo.
(b) 2-bromo-2-metilbutano o yoduro de etilo.
(c) Bromuro de *n*-propilo o 3-bromociclohexeno.
(d) Yoduro de metilo o bromuro de ciclohexilo.

6.13C Influencia del disolvente

La reacción S_N1 está más favorecida en disolventes polares, que estabilizan los iones intermedios. El paso limitante de la velocidad forma dos iones y la ionización tiene lugar en el estado de transición. Los disolventes polares solvatan estos iones debido a la interacción de los dipolos del disolvente con la carga del ión. Los disolventes próticos como los alcoholes y el agua son incluso disolventes más efectivos, ya que los aniones forman enlaces de hidrógeno con el átomo de hidrógeno del grupo —OH y los cationes, complejos con los electrones no enlazantes del átomo de oxígeno del grupo —OH.



◀ **Figura 6.9**
En el estado de transición de la ionización S_N1, el grupo saliente forma parte de la carga negativa. El enlace C—X se rompe y un grupo saliente polarizable todavía puede mantener un solapamiento sustancial.

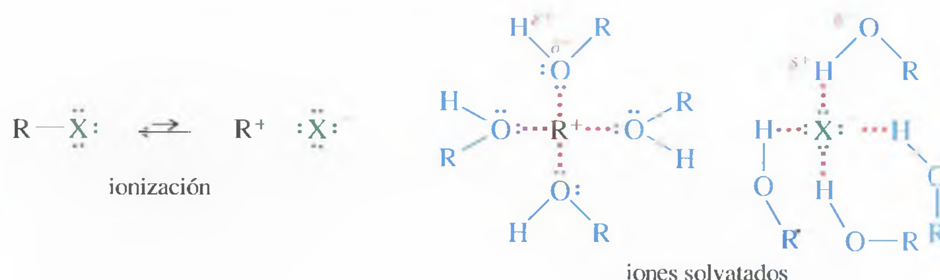


TABLA 6.6 Constantes dieléctricas (ϵ) y velocidades de ionización del cloruro de *terc*-butilo en disolventes comunes

Disolvente	ϵ	Velocidad relativa
agua	78	8 000
metanol	33	1 000
etanol	24	200
acetona	21	1
dietil éter	4.3	0.001
hexano	2.0	<0.0001

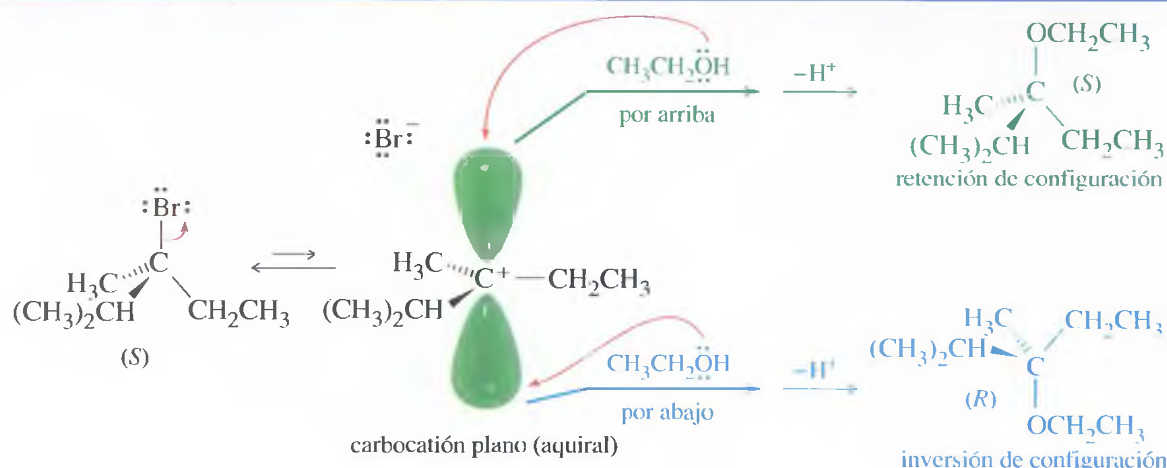
La ionización de un haluro de alquilo requiere la formación y separación de las cargas positiva y negativa, de forma similar a lo que ocurre cuando el cloruro de sodio se disuelve en agua; por lo tanto, las reacciones S_N1 requieren disolventes altamente polares que solvaten fuertemente a los iones. Una medida de la facilidad de un disolvente para solvatar iones es su *constante dieléctrica* (ϵ), medida de la polaridad del disolvente. La Tabla 6.6 recoge las constantes dieléctricas de algunos de los disolventes comunes y las velocidades de ionización relativa del cloruro de *terc*-butilo en estos disolventes. Observe que la ionización se produce mucho más rápidamente en disolventes altamente polares.

6.14 Estereoquímica de la reacción S_N1

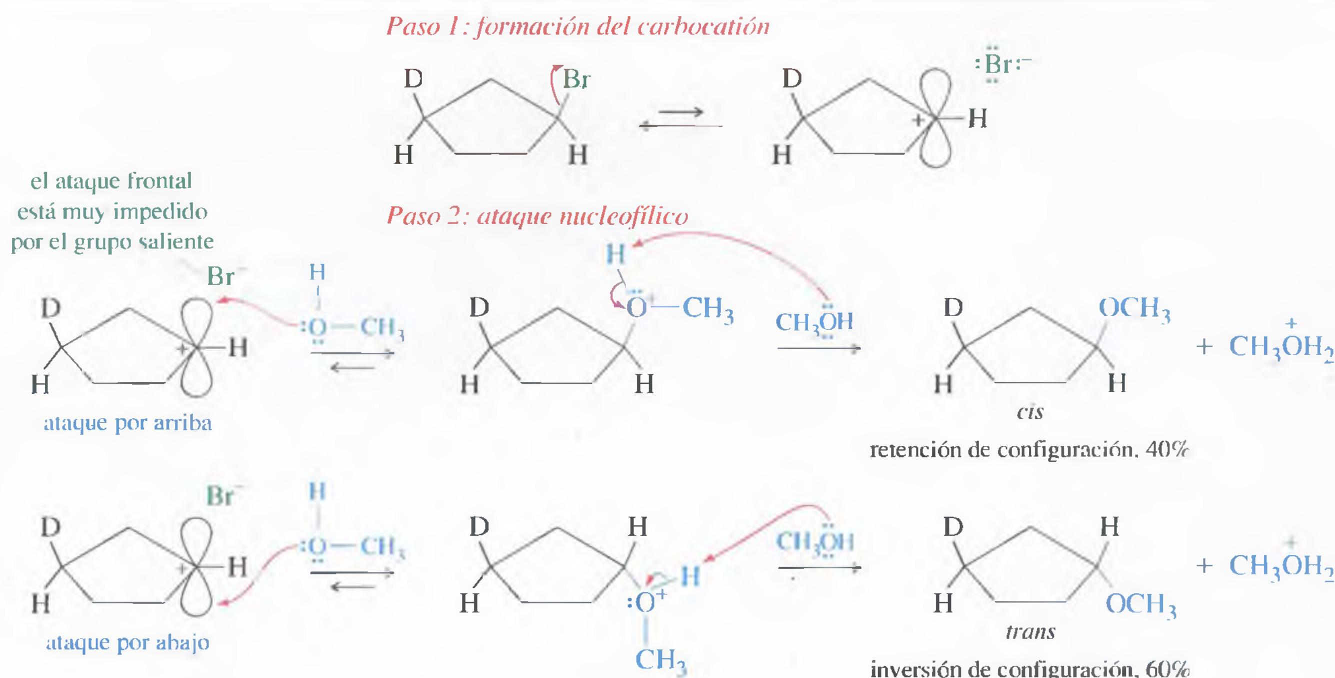
En la Sección 6.12 se vio que la reacción S_N2 es estereoespecífica: el nucleófilo ataca por la parte posterior del átomo de carbono electrofílico, dando lugar a la inversión de la configuración. Por el contrario, la reacción S_N1 no es estereoespecífica. En el mecanismo S_N1, el carbocatión intermedio tiene hibridación sp^2 y es plano. Un nucleófilo puede atacar al carbocatión desde cualquier cara. La Figura 6.10 muestra la solvólisis S_N1 del compuesto quiral (*S*)-3-bromo-2,3-dimetilpentano en etanol. El carbocatión es plano y aquiral, y el ataque por ambas caras da como productos los dos enantiómeros. Tal proceso que da como productos los dos enantiómeros (independientemente de que éstos se produzcan en la misma proporción o no) se conoce como **racemización**. El producto o bien es racémico o tiene menor pureza óptica que las sustancias iniciales.

En la Figura 6.10 un nucleófilo ataca al carbocatión desde la parte frontal (donde está el grupo saliente), y las moléculas que se producen muestran **retención de configuración**. El ataque desde la parte posterior da lugar a moléculas con **inversión de configuración**. La racemización es simplemente una combinación de retención e inversión; sin embargo, cuando se produce la racemización, el producto normalmente no es completamente racémico ya que

MECANISMO Racemización en la reacción S_N1



▲ **Figura 6.10**
Un átomo de carbono asimétrico experimenta racemización cuando se ioniza y se transforma en un carbocatión aquiral, plano. Un nucleófilo puede atacar al carbocatión desde cualquier cara, dando lugar, como producto, a cualquier enantiómero.



▲ Figura 6.11
En la reacción S_N1 del *cis*-1-bromo-3-deuteriociclopentano con metanol, el carbocatión puede ser atacado por cualquier cara. Como el grupo saliente (bromuro) bloquea parcialmente la cara frontal cuando se desprende, el ataque posterior (inversión de configuración) está ligeramente favorecido.

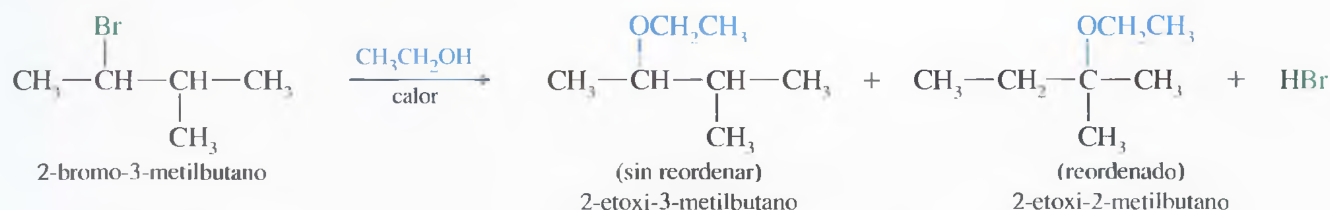
con cierta frecuencia hay más inversión que retención de configuración. Cuando el grupo saliente se desprende, bloquea parcialmente la parte frontal del carbocatión. La parte posterior no está impedida, por lo que es más probable que el ataque se realice por la parte posterior.

La Figura 6.11 muestra el caso de un ciclo donde una de las caras de un anillo de ciclopentano ha sido «marcada» con un átomo de deuterio. El deuterio tiene un tamaño similar al hidrógeno (protio) y experimenta las mismas reacciones. La presencia del deuterio permite distinguir las dos caras del anillo en el carbocatión intermedio: el átomo de bromo está en *cis* con respecto al deuterio en el reactivo, por lo que el nucleófilo está en *cis* respecto al deuterio en el producto de retención. El nucleófilo está en *trans* respecto al deuterio en el producto de inversión. La mezcla de productos contiene tanto el isómero *cis* como el *trans*, con el isómero *trans* ligeramente favorecido porque el grupo saliente dificulta la aproximación del disolvente nucleofílico desde la cara frontal.

6.15 Reordenamientos en las reacciones S_N1

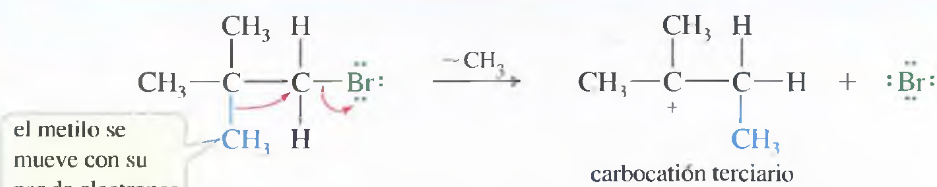
Los carbocationes con frecuencia experimentan cambios estructurales, denominados **reordenamientos**, para dar lugar a iones más estables. Un reordenamiento puede producirse después de haberse formado un carbocatión o cuando el grupo saliente está desprendiéndose. Los reordenamientos no se han visto en las reacciones S_N2, donde no se forman carbocationes y el mecanismo en un solo paso no lo permite.

Un ejemplo de una reacción con reordenamiento es la reacción S_N1 del 2-bromo-3-metilbutano en etanol a reflujo. El producto es una mezcla de 2-etoxi-3-metilbutano (sin reordenar) y 2-etoxi-2-metilbutano (reordenado).

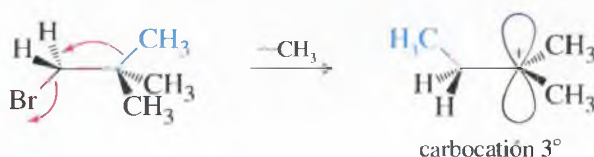


La transposición del metilo tiene lugar *mientras* el ión bromuro se desprende, por lo que sólo se forma el carbocatión terciario más estable.

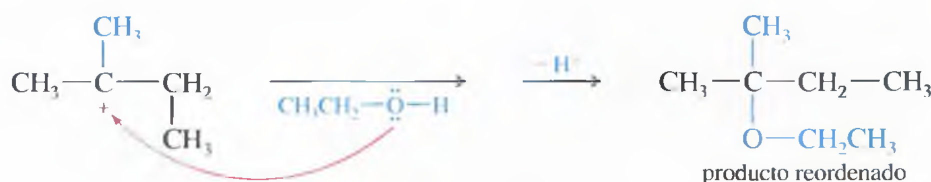
MECANISMO Transposición de metilo en una reacción S_N1



En perspectiva:



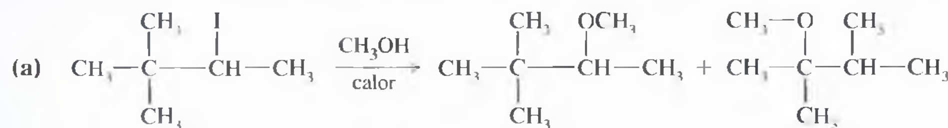
El ataque del etanol sobre el carbono terciario da lugar al producto. Como para la ionización se requiere reordenamiento, sólo se observan productos reordenados.

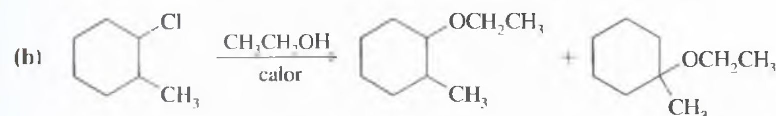


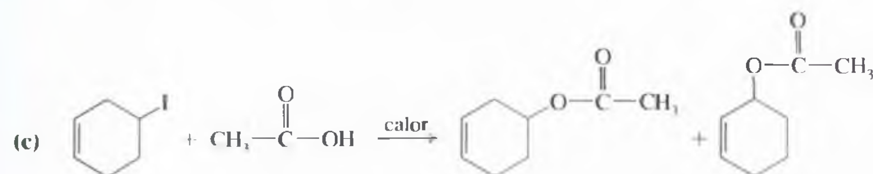
En general, deberíamos esperar reordenamientos en las reacciones que implican a carbocationes, en los que una transposición de hidruro o de alquilo pueda dar lugar a un carbocatión más estable.

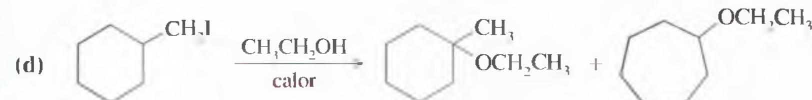
PROBLEMA 6.26

Proponga un mecanismo que implique la transposición de un hidruro o un alquilo para cada reacción de solvólisis. Explique cómo cada reordenamiento forma un intermedio más estable.

(a)


(b)


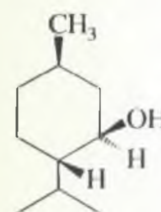
(c)


(d)


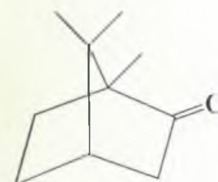
SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

Los haluros primarios y los haluros de metilo raramente se ionizan a carbocationes en solución. Si lo hacen, generalmente se ionizan con reordenamiento.

El reordenamiento de carbocationes también tiene un papel importante en la formación de los terpenos naturales. El mentol, el alcanfor y el α-pineno son componentes frecuentes de los aceites esenciales de las plantas; se han formado a partir de una molécula precursora común y experimentan una serie de reordenamientos en el transcurso de su formación para generar el carbocatión más estable.



mentol



alcanfor



α-pineno

SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

Muchos reordenamientos convierten carbocationes secundarios (o primarios incipientes) en carbocationes terciarios o carbocationes estabilizados por resonancia.

6.16 Comparación de las reacciones S_N1 y S_N2

A continuación se comparará todo lo explicado sobre las reacciones S_N1 y S_N2, después se organizará todo lo expuesto en una tabla breve.

Influencia del nucleófilo El nucleófilo participa en el paso lento (el único paso) de la reacción S_N2, pero no en el paso lento de la S_N1; por lo tanto, un nucleófilo fuerte promueve la S_N2 pero no la S_N1. Los nucleófilos débiles no promueven la reacción S_N2; por lo tanto, las reacciones con nucleófilos débiles a menudo transcurren por el mecanismo S_N1 si el sustrato es secundario o terciario.

S_N1: la fuerza del nucleófilo no es importante.
S_N2: se requieren nucleófilos fuertes.

Influencia del sustrato La estructura del sustrato (el haluro de alquilo) es un factor importante para determinar cuál de estos mecanismos de sustitución podría tener lugar. Los haluros de metilo y los haluros primarios no se pueden ionizar fácilmente, y experimentan sustitución S_N1 porque los carbocationes primarios y metilo tienen energía alta; sin embargo, están relativamente poco impedidos, por lo que son buenos sustratos S_N2.

Los haluros terciarios están demasiado impedidos para experimentar desplazamientos S_N2, pero pueden ionizarse para formar carbocationes terciarios. Los haluros terciarios experimentan sustitución sólo a través de un mecanismo S_N1. Los haluros secundarios pueden experimentar sustitución por cualquiera de los dos mecanismos, dependiendo de las condiciones de reacción.

Sustratos S_N1: $3° > 2°$ (1° y CH_3X son improbables)
Sustratos S_N2: $CH_3X > 1° > 2°$ (3° no es apropiado)

Si se añade nitrato de plata ($AgNO_3$) a un haluro de alquilo en un buen disolvente ionizante, esto desplaza el ión haluro para formar un carbocatión y, con frecuencia, se obtienen reordenamientos interesantes (*véase* Problema 6.29).

Influencia del disolvente El paso lento de la reacción S_N1 implica la formación de dos iones. La solvatación de estos iones es crucial para estabilizarlos y disminuir la energía de activación para su formación. Se necesitan disolventes ionizantes muy polares, como el agua y los alcoholes, para las reacciones S_N1. El disolvente puede calentarse a reflujo (ebullición) para proporcionar la energía que se necesita para la ionización.

En el estado de transición de las reacciones S_N2 se genera menos separación de cargas. La solvatación fuerte puede debilitar la fuerza del nucleófilo debido a la energía que se necesita para despojarlo de las moléculas del disolvente; por tanto, la reacción S_N2 a menudo va más rápida en los disolventes menos polares si éste disuelve al nucleófilo. Los disolventes polares apróticos pueden aumentar la fuerza de los nucleófilos débiles.

S_N1: requiere un buen disolvente ionizante.
S_N2: puede ir más rápida en disolventes menos polares.

Cinética La velocidad de la reacción S_N1 es proporcional a la concentración del haluro de alquilo pero no a la concentración del nucleófilo: sigue una ecuación de velocidad de primer orden.

La velocidad de la reacción S_N2 es proporcional a las concentraciones tanto del haluro de alquilo [R—X] como del nucleófilo [Nuc:$^-$]; sigue una ecuación de velocidad de segundo orden.

S_N1 velocidad $= k_r[\text{R—X}]$
S_N2 velocidad $= k_r[\text{R—X}][\text{Nuc:}^-]$

Estereoquímica La reacción S_N1 implica un carbocatión plano intermedio que puede ser atacado desde cualquier cara; por lo tanto, la reacción S_N1 generalmente da lugar a una mezcla de productos con inversión y retención de configuración.

La reacción S_N2 se produce por un ataque posterior, lo que invierte la estereoquímica del átomo de carbono. El resultado es la inversión completa de la configuración.

Estereoquímica S_N1: mezcla de retención e inversión; racemización.
Estereoquímica S_N2: inversión completa.

Reordenamientos La reacción S_N1 implica un intermedio carbocatiónico. Este intermedio puede reordenarse, generalmente por una transposición de hidruro o de alquilo, para dar lugar a un carbocatión más estable.

La reacción S_N2 transcurre en un solo paso sin intermedios. En la reacción S_N2 no son posibles los reordenamientos.

S_N1: los reordenamientos son frecuentes.
S_N2: los reordenamientos son imposibles.

RESUMEN Sustituciones nucleofílicas

	S_N1	S_N2
Factores que influyen		
nucleófilo	son apropiados los nucleófilos débiles	se necesitan nucleófilos fuertes
sustrato (RX)	3° > 2°	CH_3X > 1° > 2°
disolvente	se necesitan disolventes ionizantes buenos	amplia variedad de disolventes
grupo saliente	ha de ser bueno	ha de ser bueno
otros	el $AgNO_3$ fuerza la ionización	
Características		
cinéticas	primer orden, k_r[RX]	segundo orden, k_r[RX][Nuc:$^-$]
estereoquímica	mezcla de inversión y retención	inversión completa
reordenamientos	común	imposible

SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

La fuerza de un nucleófilo (o base) normalmente determina el orden de la reacción. La reacción S_N2 es improbable en haluros 3° y la S_N1 es improbable en haluros 1°.

PROBLEMA 6.27

Para cada reacción, diga el producto de sustitución esperado y prediga si el mecanismo será predominantemente de primer orden o de segundo orden:

(a) 2-cloro-2-metilbutano + CH_3COOH
(b) bromuro de isobutilo + metóxido de sodio
(c) 1-yodo-1-metilciclohexano + etanol
(d) bromuro de ciclohexilo + metanol
(e) bromuro de ciclohexilo + etóxido de sodio

PROBLEMA 6.28

Cuando el (*R*)-2-bromobutano se calienta con agua, la sustitución S_N1 se produce el doble de rápida que la S_N2. Calcule la e.e. y la rotación específica esperada para el producto. La rotación específica del (*R*)-2-butanol es −13.5°.

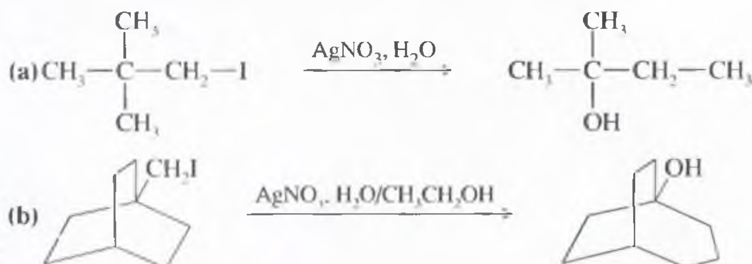
PROBLEMA 6.29

Un sustrato que experimenta con dificultad reacciones de primer orden puede ser forzado a ionizarse añadiendo al medio de reacción nitrato de plata (una de las pocas sales de plata solubles). El ión plata reacciona con el halógeno, para formar un haluro de plata insoluble (reacción altamente exotérmica), generando el catión del grupo alquilo.



$$R{-}X + Ag^+ \longrightarrow R^+ + AgX\downarrow$$

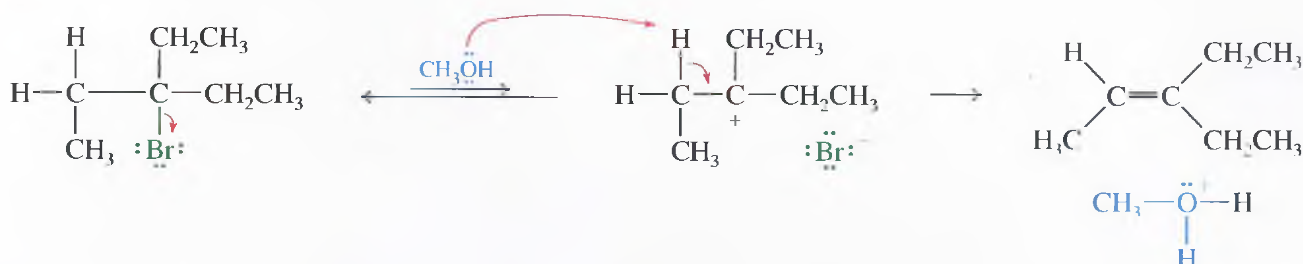
Proponga mecanismos para los siguientes reordenamientos promovidos por la plata.



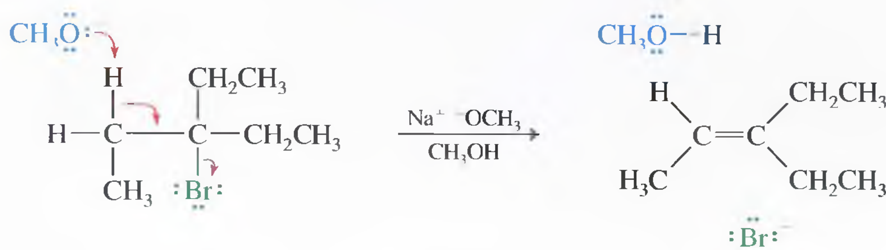
6.17 Eliminación unimolecular: la reacción E1

Una **eliminación** implica la pérdida de dos átomos o grupos del sustrato, generalmente con la formación de un enlace pi. Dependiendo de los reactivos y de las condiciones en las que se encuentren, una eliminación debería ser un proceso de primer orden (E1) o de segundo orden (E2). Los siguientes ejemplos ilustran los tipos de eliminación que se tratarán en este capítulo.

E1



E2



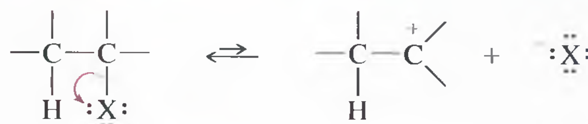
En muchos casos, las reacciones de sustitución y eliminación pueden transcurrir al mismo tiempo y bajo las mismas condiciones. Estas posibilidades se considerarán más tarde, una vez que se hayan discutido los mecanismos E1 y E2.

6.17A Mecanismo y cinética de la reacción E1

La abreviatura **E1** corresponde a *eliminación unimolecular*. Este mecanismo se denomina *unimolecular* porque el estado de transición limitante de la velocidad de reacción implica a una sola molécula en lugar de a una colisión entre dos moléculas. El paso lento de una reacción E1 es el mismo que en la reacción SN1: ionización unimolecular para formar un carbocatión. En un segundo paso rápido, una base abstrae un protón del átomo de carbono adyacente al C^+. Los electrones que antes formaban el enlace carbono-hidrógeno ahora forman el enlace pi entre dos átomos de carbono. El mecanismo general de una reacción E1 es:

MECANISMO CLAVE La reacción E1

Paso 1: formación del carbocatión (velocidad limitante).

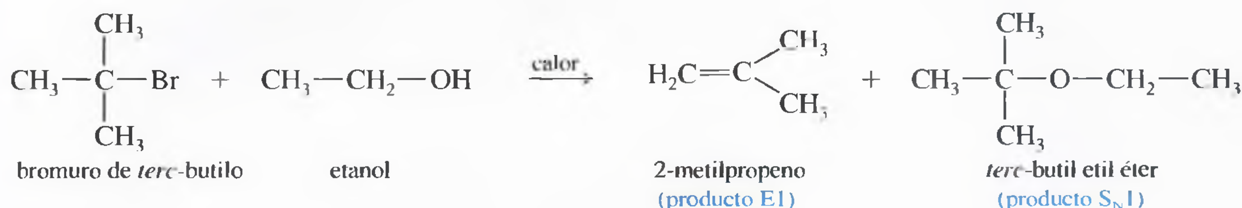


Paso 2: una base abstrae un protón (rápida).



6.17B Competencia con la reacción S_N1

La reacción E1 casi siempre ocurre junto con la S_N1. Allí donde se forme un carbocatión, se pueden experimentar sustituciones o eliminaciones y, a veces, mezclas de productos. La siguiente reacción muestra la competencia entre la eliminación y sustitución en la reacción del bromuro de *terc*-butilo con etanol a reflujo.

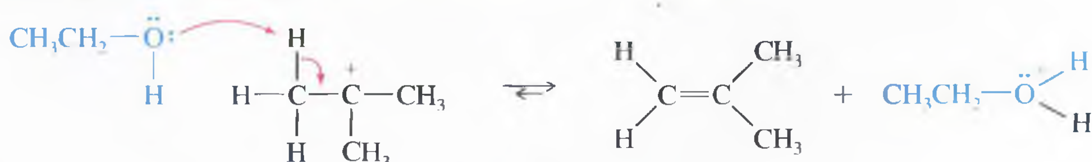


El 2-metilpropeno es el resultado de la **deshidrohalogenación**, eliminación de hidrógeno y un átomo de halógeno. Bajo estas condiciones de primer orden (ausencia de base fuerte), se produce la deshidrohalogenación por un mecanismo E1: la ionización del haluro de alquilo da un intermedio carbocatiónico, que pierde un protón para formar un alqueno. La sustitución es el resultado del ataque nucleofílico al carbocatión. El etanol sirve como base para la eliminación y como nucleófilo en la sustitución.

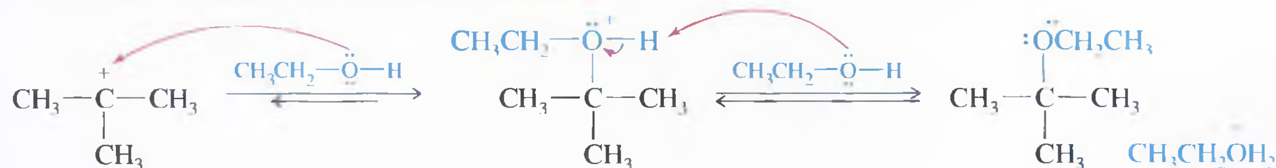
Paso 1: ionización para formar un carbocatión



Paso 2: abstracción de un H por parte del disolvente como base (reacción E1)



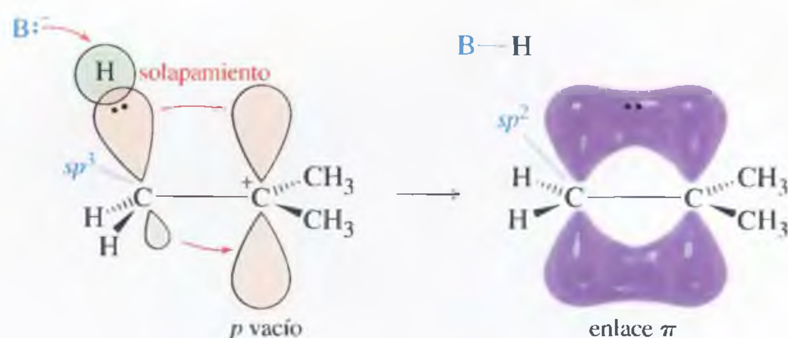
o bien: ataque nucleofílico del disolvente (reacción S_N1)



En condiciones ideales, una de estas reacciones de primer orden proporciona un buen rendimiento de un producto o de otro, no obstante, con frecuencia, los carbocationes intermedios reaccionan de dos o más formas para dar mezclas de productos; por esta razón, las reacciones S_N1 y E1 de los haluros de alquilo no se suelen utilizar para la síntesis orgánica, sin embargo, se han estudiado con detalle para conocer la naturaleza, propiedades y reactividad de los carbocationes.

6.17C Orbitales y energía

En el segundo paso del mecanismo E1, el átomo de carbono vecino al C^+ debe rehibridarse a sp^2 cuando la base ataca al protón y los electrones fluyen hacia el nuevo enlace pi.

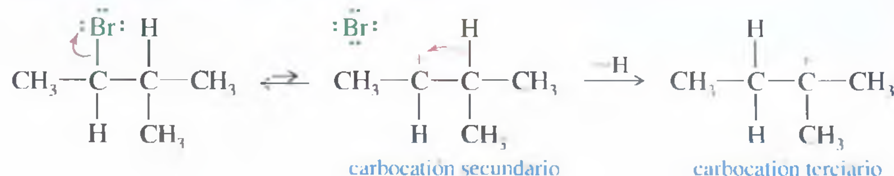


El diagrama de energía potencial para la reacción E1 (Figura 6.12) es similar al de la reacción S_N1. El paso de ionización es fuertemente endotérmico, con un estado de transición limitante de la velocidad. El segundo paso es una desprotonación, mediada por una especie básica, rápida y exotérmica. La base no está implicada en la reacción hasta *después* del paso limitante de la velocidad, por lo que la velocidad depende sólo de la concentración del haluro de alquilo. Las bases débiles son habituales en las reacciones E1.

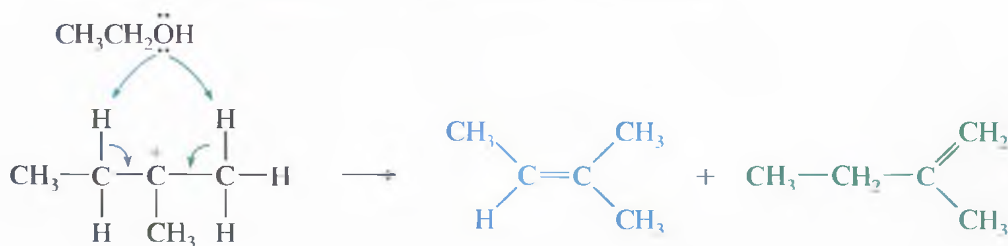
Como en otras reacciones mediadas por un carbocatión intermedio, en la E1 se pueden producir reordenamientos. Compare la siguiente reacción E1 (con reordenamiento) con la reacción S_N1 del mismo sustrato, mostrado en la página 244.

MECANISMO Reordenamiento en una reacción E1

Formación del carbocatión y reordenamiento

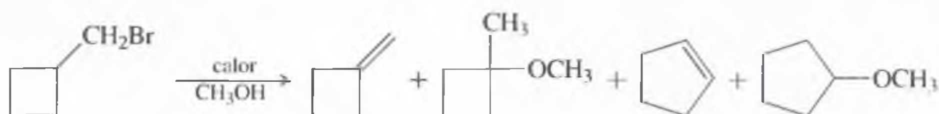


Abstracción de cualquiera de los dos protones adyacentes



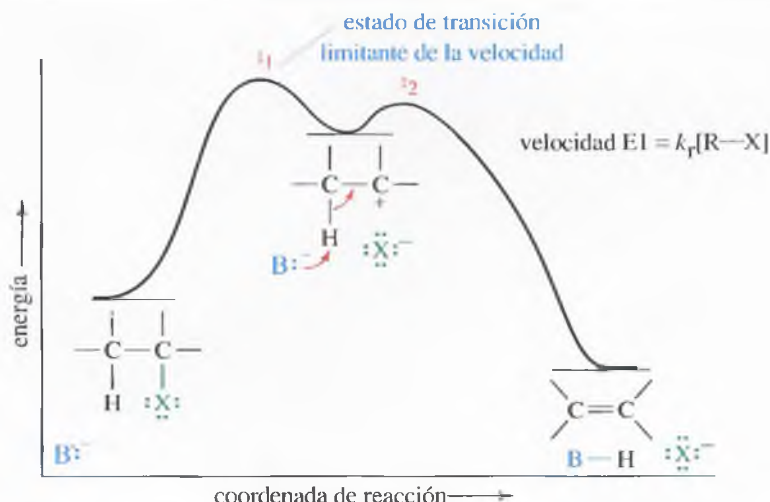
PROBLEMA 6.1 (parcialmente resuelto)

Cuando el compuesto siguiente se calienta en metanol, se forman varios productos diferentes. Proponga mecanismos para que se formen los cuatro productos que se indican a continuación.

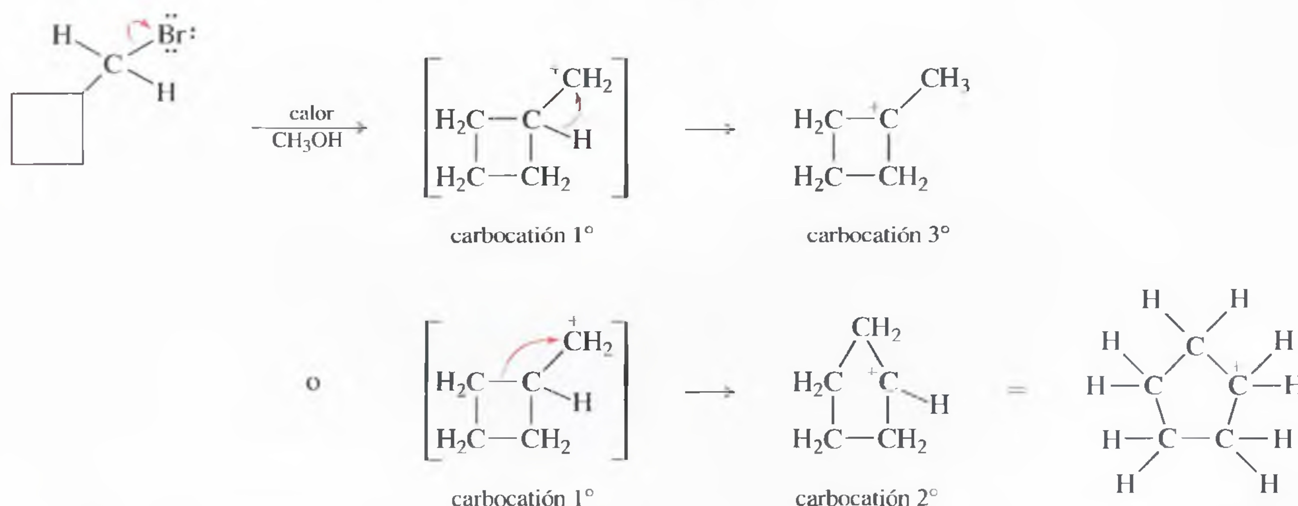


SOLUCIÓN

Con una base débil y un buen disolvente ionizante, se podría esperar una reacción de primer orden, pero éste es un haluro de alquilo primario, por lo que la ionización será difícil a menos que haya reordenamiento. Podría reordenarse según se fuera formando, pero también podría imaginarse que el carbocatión se reordenara una vez formado.



◀ **Figura 6.12**
Diagrama de energía de reacción. El primer paso es una ionización limitante de la velocidad de reacción. Compare este perfil de energía con el de las reacciones S_N1, de la Figura 6.8.



De los intermedios reordenados, bien por la pérdida de un protón (E1) o por el ataque del disolvente (S_N1), se obtienen estos productos. Tenga en cuenta que en esta reacción se pueden formar más productos que los formulados, pero el resto de productos no se requieren en el problema.

PROBLEMA 6.30

Acabe el Problema parcialmente resuelto 6.1 mostrando cómo los carbocationes reordenados dan lugar a los cuatro productos que se indican. Tenga cuidado cuando utilice flechas curvadas para mostrar la desprotonación y/o el ataque nucleofílico por parte del disolvente. Las flechas curvadas siempre muestran movimiento de electrones, no movimiento de protones u otras especies.

A continuación se resumen cuatro formas en las que un carbocatión puede reaccionar para transformarse en otro más estable.

RESUMEN Reacciones mediadas por carbocationes

Un carbocatión puede:

1. Reaccionar con su propio grupo saliente para transformarse de nuevo en el reactivo.
2. Reaccionar con un nucleófilo para formar un producto de sustitución (SN1).
3. Perder un protón para formar un producto de eliminación (un alqueno) (E1).
4. Reordenarse para dar lugar a un carbocatión más estable y posteriormente reaccionar.

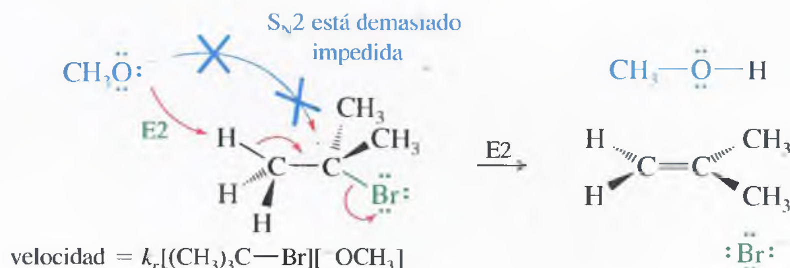
El orden de estabilidad del carbocatión es: estabilizado por resonancia, 3° > 2° > 1°.

PROBLEMA 6.31

Diga los productos de sustitución y eliminación que se esperaría de las siguientes reacciones.
(a) 3-bromo-3-etilpentano en metanol a reflujo.
(b) 1-yodo-1-metilciclopentano en etanol a reflujo.
(c) 3-bromo-2,2-dimetilbutano en etanol a reflujo.
(d) Yodociclohexano + nitrato de plata en agua (*véase* Problema 6.29).

6.18 Eliminación bimolecular: la reacción E2

La eliminación también puede ser bimolecular en presencia de una base fuerte. A manera de ejemplo, considérese la reacción del bromuro de *terc*-butilo con ión metóxido en metanol.



Ésta es una reacción bimolecular porque el ión metóxido es una base fuerte, así como un nucleófilo fuerte. Ataca al haluro de alquilo antes de que el haluro se pueda ionizar para dar lugar a una reacción de primer orden. Sin embargo, no se observan productos de sustitución (*terc*-butil metil éter). El mecanismo S_N2 está bloqueado porque el haluro de alquilo está demasiado impedido. El producto observado es el 2-metilpropeno, resultado de la eliminación del HBr y la formación de un doble enlace.

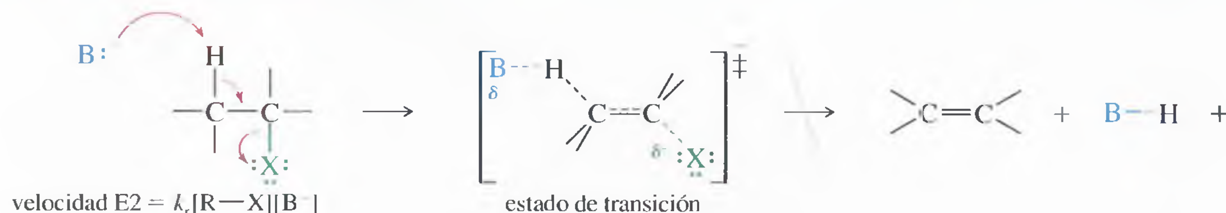
En las reacciones E2, el metóxido reacciona como *base* antes que como *nucleófilo*. La mayoría de los nucleófilos fuertes también son bases fuertes y normalmente se produce la eliminación cuando una base/nucleófilo fuerte se utiliza con un sustrato que dé con dificultad reacciones S_N2. En lugar de atacar por la parte trasera del carbono electrofílico impedido, el metóxido abstrae un protón de uno de los grupos metilo. Esta reacción tiene lugar en un solo paso con el bromuro saliendo mientras la base está abstrayendo un protón.

La velocidad de esta eliminación es proporcional a las concentraciones tanto del haluro de alquilo como de la base, dando lugar a una ecuación de velocidad de segundo orden. Esto es un proceso *bimolecular*, ya que participan el haluro de alquilo y la base en el estado de transición, por lo que este mecanismo se expresa como **E2**, forma abreviada de *eliminación bimolecular*.

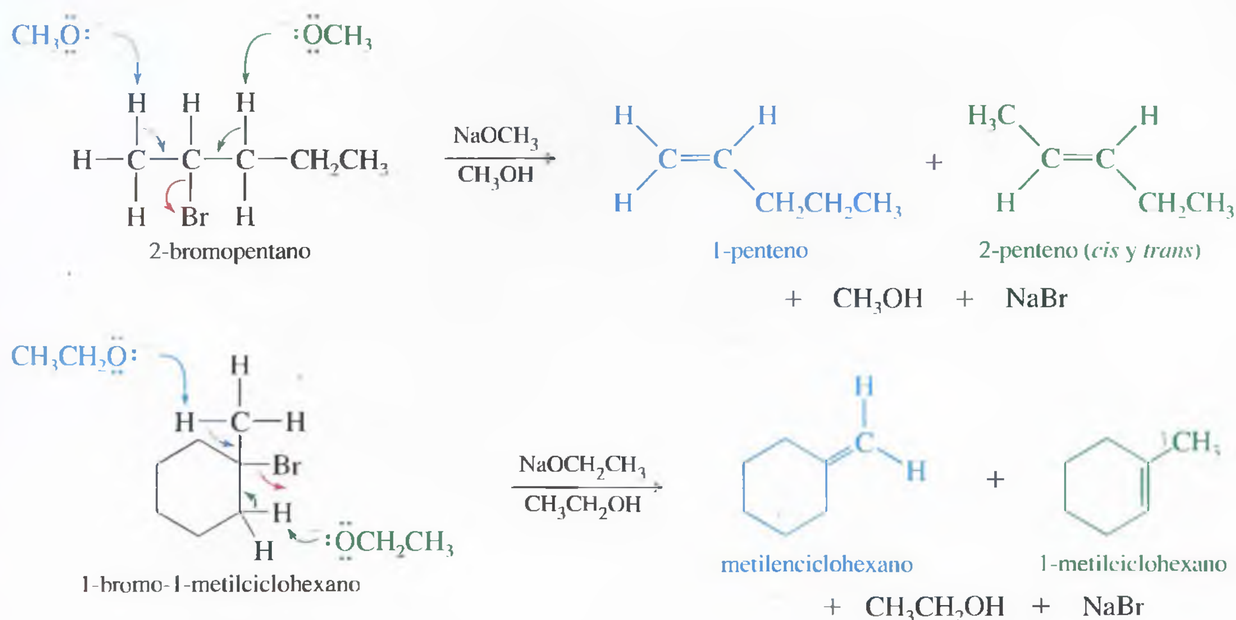
Las reacciones E2 requieren la abstracción de un protón de un átomo de carbono próximo al carbono que lleva el halógeno. Si hay dos o más posibilidades, se obtienen

MECANISMO CLAVE La reacción E2

La reacción E2 tiene lugar en un solo paso



mezclas de productos. Los ejemplos siguientes muestran cómo la abstracción de protones diferentes puede dar lugar a productos diferentes:



PROBLEMA 6.32

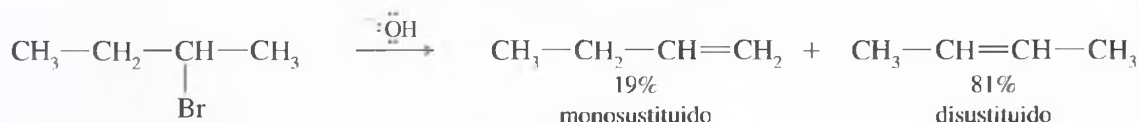
En las condiciones dadas, uno de los dos ejemplos anteriores también puede experimentar sustitución por un mecanismo S_N2. Formule los productos que se obtendrían de esta reacción S_N2.

PROBLEMA 6.33

Prediga los productos de eliminación de las siguientes reacciones:
(a) bromuro de *sec*-butilo + $NaOCH_2CH_3$
(b) 3-bromo-3-etilpentano + metanol
(c) 2-bromo-3-etilpentano + $NaOCH_3$
(d) 1-bromo-2-metilciclohexano + $NaOCH_2CH_3$

6.19 Orientación en las reacciones de eliminación: la regla de Saytzeff

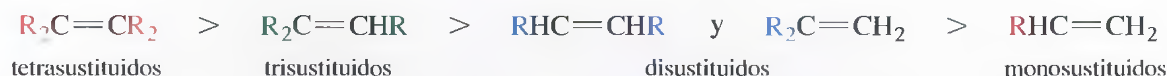
Muchos compuestos pueden experimentar reacciones de eliminación en más de una forma, dando lugar a mezclas de productos. En los ejemplos que se han dado en la sección anterior, tanto el 2-bromopentano como el 1-bromo-1-meticiclohexano pueden experimentar reacciones de eliminación de dos formas. En la mayoría de los casos, se puede predecir el producto de eliminación que predominará. Por ejemplo, si se considera la reacción E2 del 2-bromobutano con el hidróxido de potasio:



El primer producto tiene un doble enlace *monosustituido*, con un sustituyente en uno de los carbonos del doble enlace: tiene la fórmula general $R—CH=CH_2$. El segundo producto tiene un doble enlace *disustituido*, con la fórmula general $R—CH=CH—R$ (o $R_2C=CH_2$). En la mayor parte de las eliminaciones E1 y E2 en las que hay dos o más posibles productos de eliminación, *predominará el producto con el doble enlace más sustituido*. Este principio general se conoce como la **regla de Saytzeff**[2] y las reacciones que dan lugar a los alquenos más sustituidos se dice que siguen la **orientación de Saytzeff**.

[2] *Saytzeff* es un nombre ruso que también se puede escribir como *Zaitsev*.

REGLA DE SAYTZEFF: en las reacciones de eliminación, usualmente predominan los alquenos más sustituidos.



Este orden de preferencia es el mismo que el orden de estabilidad de los alquenos. La estabilidad de los alquenos se estudiará más detalladamente en la Sección 7.7 pero, por ahora, es suficiente saber que los alquenos más sustituidos son más estables. En el Capítulo 7, se estudiarán algunas de las reacciones poco frecuentes que no siguen la regla de Saytzeff.

PROBLEMA 6.34

En la Sección 6.18, dos ejemplos mostraban la obtención de mezclas de productos: la eliminación del 2-bromopentano con metóxido y la eliminación del 1-bromo-1-metilciclohexano con etóxido. En cada caso, prediga qué producto será mayoritario. Razónelo, explicando el grado de sustitución de cada doble enlace en los productos.

PROBLEMA 6.35

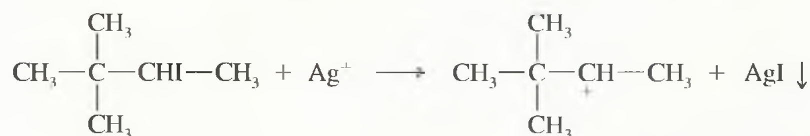
La reacción del 2-bromobutano con hidróxido de potasio (arriba) también puede dar lugar a sustituciones. Formule el producto de sustitución y proponga el mecanismo para esta formación.

PROBLEMA RESUELTO 6.2

Cuando el 3-yodo-2,2-dimetilbutano se trata con nitrato de plata en etanol, se forman tres productos de eliminación. Represente sus estructuras y prediga cuáles se forman en mayor proporción.

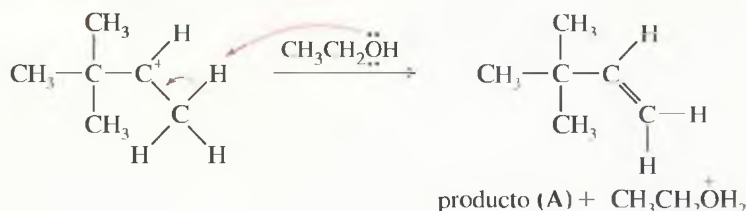
SOLUCIÓN

El nitrato de plata reacciona con el yoduro de alquilo para formar yoduro de plata y un catión.



Este carbocatión secundario puede perder un protón para formar un alqueno sin reordenar (A), o puede reordenarse para dar un catión terciario más estable.

Pérdida de un protón



Reordenamiento

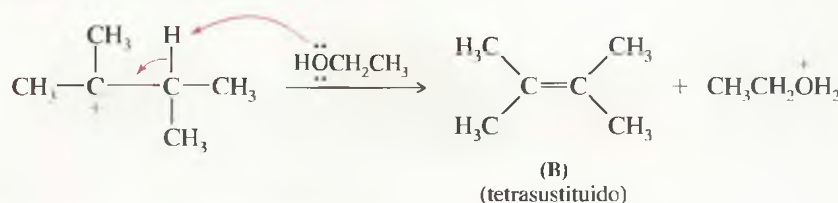


El carbocatión terciario puede perder un protón en cualquiera de las dos posiciones. Uno de los productos (**B**) es un alqueno tetrasustituido y el otro (**C**) es disustituido.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

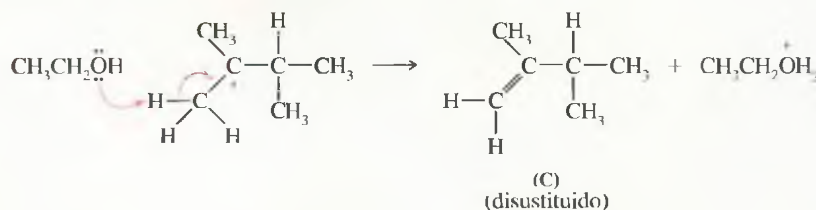
Cuando se forma un carbocatión próximo al carbono más sustituido, piense si se puede producir un reordenamiento.

Formación de un alqueno tetrasustituido



(B)
(tetrasustituido)

Formación de un alqueno disustituido



(C)
(disustituido)

El producto **B** predomina sobre el producto **C** porque el doble enlace en **B** está más sustituido. Que el producto **A** sea el mayoritario dependerá de las condiciones de la reacción, y de si la pérdida del protón o el reordenamiento se producen con mayor rapidez.

Reactividad del sustrato en la E2 El orden de reactividad de los haluros de alquilo en las deshidrohalogenaciones E2 es el siguiente:



Este orden de reactividad refleja la mayor estabilidad de los dobles enlaces más sustituidos. Las reacciones de eliminación de los haluros terciarios dan lugar a alquenos más sustituidos que las de eliminación de un haluro secundario y éstas más que las de un haluro primario. Las estabilidades de los alquenos obtenidos se reflejan en los estados de transición, dando energías de activación más bajas y velocidades más altas para la eliminación de aquellos haluros de alquilo que dan lugar a alquenos altamente sustituidos.

PROBLEMA 6.36

Cada uno de los dos carbocationes del Problema resuelto 6.2 también puede reaccionar con etanol para dar lugar a un producto de sustitución. Represente las estructuras de los dos productos de sustitución formados en esta reacción.

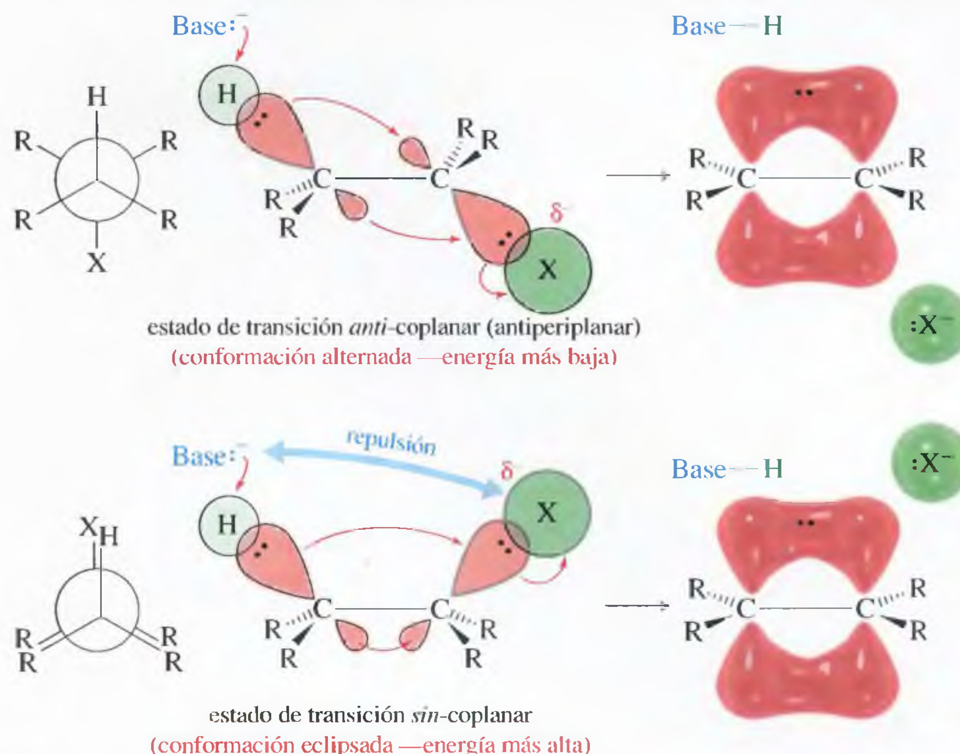
PROBLEMA 6.37

Represente la estructura de los productos de eliminación para las siguientes reacciones y diga cuáles son los productos mayoritarios. Cuando se produzca un reordenamiento, muestre cómo se ha formado el carbocatión más estable.

(a) 2-bromohexano + NaOH.
(b) 1-(bromometil)-1-metilciclopentano en metanol a reflujo.
(c) *Cis*-1-bromo-2-metilciclohexano + $AgNO_3$ en etanol caliente.
(d) *Cis*-1-bromo-2-metilciclohexano + NaOEt.
(e) Bromuro de neopentilo + $AgNO_3$ en metanol caliente.
(f) Bromuro de neopentilo + $NaOCH_3$.

6.20 Estereoquímica de la reacción E2

Igual que la reacción S_N2, la E2 sigue un **mecanismo concertado**: la ruptura y formación de enlace se producen al mismo tiempo y la formación parcial de nuevos enlaces hace que disminuya la energía del estado de transición. Los mecanismos concertados requieren disposiciones geométricas específicas, para que los orbitales de los enlaces que se rompen puedan solaparse con los que se forman y los electrones puedan fluir fácilmente de un enlace a otro. La disposición geométrica requerida por la reacción S_N2 es la de un ataque desde la parte posterior o dorsal; para la reacción E2 se necesita una disposición antiperiplanar.



▶ Figura 6.13
Estados de transición concertados de la reacción E2. Los orbitales del átomo de hidrógeno y el haluro deben estar alineados para que puedan comenzar a formar un enlace pi en el estado de transición.

Las eliminaciones catalizadas por enzimas generalmente tienen lugar por mecanismos E2 y sólo producen un estereoisómero. Están implicados dos grupos catalíticos: uno abstrae el hidrógeno y el otro ayuda al abandono del grupo saliente. Los grupos están colocados en orden para permitir una eliminación *anti*-coplanar.

La eliminación E2 requiere la formación parcial de un enlace pi nuevo, con sus orbitales *p* paralelos en el estado de transición. Los electrones que antes formaban el enlace C — H deben comenzar a solaparse con el orbital que deja vacante el grupo saliente. La formación de este nuevo enlace pi implica que dos orbitales sp^3 deban ser paralelos para que el solapamiento pi sea posible cuando el hidrógeno y el halógeno se desprendan, y los orbitales se rehibriden para dar lugar a los orbitales *p* del nuevo enlace pi.

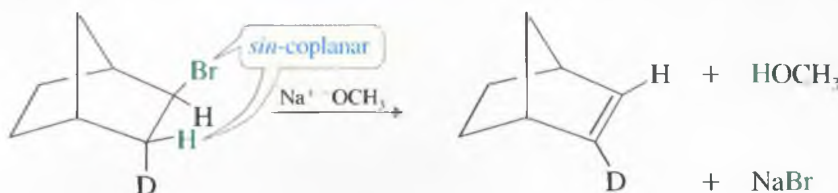
La Figura 6.13 muestra dos conformaciones que proporcionan la alineación coplanar suficiente del grupo saliente, del hidrógeno que se abstrae y de los dos átomos de carbono implicados. Cuando el hidrógeno y el halógeno están en ***anti*** uno respecto al otro ($\theta = 180°$), sus orbitales están alineados; esta disposición se denomina conformación ***anti*-coplanar**. Cuando el hidrógeno y el halógeno se eclipsan uno a otro ($\theta = 0°$), sus orbitales vuelven a estar alineados; esto se conoce como conformación ***sin*-coplanar**. Construye un modelo que se corresponda con la Figura 6.13 y utilice para seguir estas explicaciones.

De estas conformaciones posibles, la disposición *anti*-coplanar es la que se ve con más frecuencia en las reacciones E2. El estado de transición para la disposición *anti*-coplanar es una conformación alternada, con la base alejada del grupo saliente. En la mayoría de los casos, este estado de transición es más bajo en energía que para el caso de la eliminación *sin*-coplanar.

El estado de transición para la eliminación *sin*-coplanar es una conformación eclipsada. Además de la energía más alta que hay en las configuraciones eclipsadas, el estado de transición se siente afectado por la interferencia entre la base atacante y el grupo saliente. Para abstraer el protón, la base se debe colocar muy cerca del grupo saliente. En la mayoría de los casos, el grupo saliente es voluminoso y está cargado negativamente, y la repulsión entre la base y el grupo saliente eleva la energía del estado de transición *sin*-coplanar.

Por su estructura, algunas moléculas están forzadas a adoptar conformaciones eclipsadas (o casi eclipsadas), con un átomo de hidrógeno y un grupo saliente en una disposición *sin*-coplanar. Tales compuestos suelen experimentar eliminaciones E2 mediante un mecanismo concertado *sin*-coplanar. En las siguientes reacciones se utiliza el marcaje isotópico con deuterio (D, isótopo del hidrógeno de número másico 2) para mostrar qué átomo es abstraído por la base. Sólo es abstraído el átomo de hidrógeno, porque se encuentra en una posición

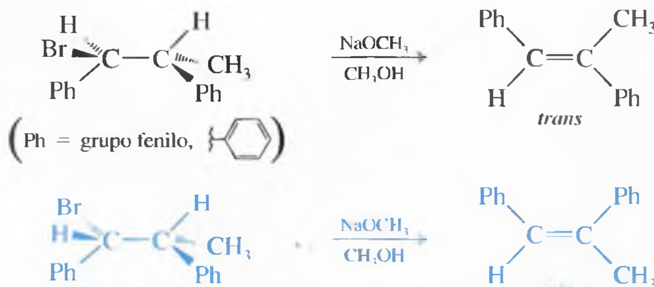
sin-coplanar con respecto al átomo de bromo. Sin embargo, recuerde que las eliminaciones *sin*-coplanares son poco frecuentes; son más frecuentes las eliminaciones *anti*-coplanares.



La eliminación E2 es una reacción **estereoespecífica**, porque estereoisómeros diferentes de las sustancias iniciales reaccionan para dar estereoisómeros diferentes de productos. Esta estereoespecificidad se debe al estado de transición *anti*-coplanar que generalmente está implicado en las reacciones E2. Estas implicaciones del estado de transición *anti*-coplanar se considerarán más detalladamente en el Capítulo 7. De momento, con el Problema 6.38 se da la oportunidad de construir modelos y ver cómo la estereoquímica de una eliminación E2 convierte diferentes sustratos estereoisómeros en diferentes productos estereoisómeros.

PROBLEMA 6.38

Cuando el primer compuesto que se muestra a continuación se trata con metóxido de sodio, el único producto de eliminación es el isómero *trans*. El segundo diastereómero (azul) da lugar sólo al isómero *cis*. Utilice los modelos y la representación cuidadosa de los estados de transición para explicar estos resultados.



SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Los modelos son útiles cuando la estereoquímica es compleja.

6.21 Comparación de los mecanismos de eliminación E1 y E2

A continuación se resumirán los puntos más importantes de las reacciones E1 y E2 que se han de recordar, poniendo énfasis en los factores que ayudan a predecir cuál de esos mecanismos se producirá en unas determinadas condiciones experimentales. Después, estos factores se organizarán en una pequeña tabla resumen.

Influencia de la base La naturaleza de la base es el factor más importante que determina si una eliminación transcurre por un mecanismo E1 o E2. Si una base fuerte está presente, la velocidad de la reacción bimolecular será mayor que la velocidad de ionización y la reacción E2 predominará (quizás acompañada por la S_N2).

Si no hay base fuerte, es probable que se produzca una ionización unimolecular con un buen disolvente, seguida por la abstracción de un protón por parte del disolvente como base débil. En estas condiciones generalmente predomina la reacción E1 (siempre acompañada por S_N1).

E1: la fuerza de la base es importante (generalmente débil).
E2: se requieren bases fuertes.

Influencia del disolvente El paso lento de la reacción E1 es la formación de dos iones. Al igual que en la S_N1, la reacción E1 depende de los disolventes polares ionizantes como el agua y los alcoholes.

En la reacción E2, el estado de transición distribuye la carga negativa de la base sobre la molécula completa. No hay mayor necesidad de solvatación en el estado de transición E2 que en los reactivos. La E2 por tanto es menos sensible al disolvente, de hecho, algunos reactivos son bases más fuerte en disolventes menos polares.

E1: se requiere un disolvente ionizante bueno.
E2: la polaridad del disolvente no es importante.

Influencia del sustrato Para ambas reacciones E1 y E2, el orden de reactividad es:


E1, E2: 3° > 2° > 1° (generalmente el primario no experimenta E1)

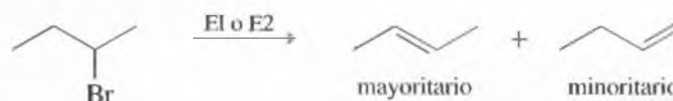
En la reacción E1, el paso limitante de velocidad es la formación de un carbocatión y el orden de reactividad refleja la estabilidad de los carbocationes. En la reacción E2, el haluro más sustituido generalmente forma alquenos más sustituidos, más estables.

Cinética La velocidad de la reacción E1 es proporcional a la concentración del haluro de alquilo [RX] pero no a la concentración de la base; sigue una ecuación de velocidad de primer orden.

La velocidad de la reacción E2 es proporcional a la concentración tanto del haluro de alquilo [RX] como de la base [B:⁻]: sigue una ecuación de velocidad de segundo orden.

velocidad E1 = k_r[RX]
velocidad E2 = k_r[RX][B:⁻]

Orientación de la eliminación En la mayoría de las eliminaciones E1 y E2 con dos o más posibles productos, predomina el producto con doble enlace más sustituido (el producto más estable). A este principio se le denomina **regla de Saytzeff** y al producto más sustituido, **producto de Saytzeff**.



E1, E2: generalmente orientación de Saytzeff.

Estereoquímica La reacción E1 comienza con una ionización para formar un carbocatión plano; no se requiere una geometría determinada.

La reacción E2 tiene lugar a través de un mecanismo concertado que requiere una disposición coplanar de los enlaces a los átomos que son eliminados. El estado de transición generalmente es *anti*-coplanar, a pesar de que puede ser *sin*-coplanar en sistemas rígidos.

E1: no se requiere una geometría particular para el paso lento.
E2: se requiere disposición coplanar (generalmente *anti*) para el estado de transición.

Reordenamientos La reacción E1 implica un intermedio carbocatión. Este intermedio puede reordenarse, generalmente por el desplazamiento de un hidruro o un grupo alquilo, para formar un carbocatión más estable.

La reacción E2 transcurre en un solo paso sin intermedios. En esta reacción no son posibles los reordenamientos.

E1: son frecuentes los reordenamientos.
E2: no se producen reordenamientos.

RESUMEN Reacciones de eliminación

	E1	*E2*
Factores influyentes		
base	las bases débiles funcionan	se requieren bases fuertes
disolvente	disolventes ionizantes buenos	amplia variedad de disolventes
sustrato	3° > 2°	3° > 2° > 1°
grupo saliente	se requiere que sean buenos	se requiere que sean buenos
Características		
cinética	primer orden, k_r[RX]	segundo orden, k_r[RX][B:⁻]
orientación	alquenos más sustituidos	alquenos más sustituidos
estereoquímica	sin geometría especial	se requiere estado de transición coplanar
reordenamientos	frecuentes	imposible

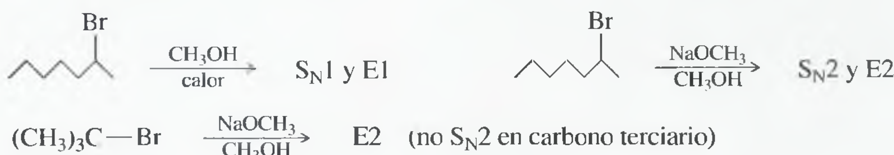
ESTRATEGIAS PARA RESOLVER PROBLEMAS
Predicción de los productos resultantes de las sustituciones y eliminaciones

Dada una serie de reactivos y de disolventes, ¿cómo se puede predecir qué productos se pueden formar y qué mecanismos estarán implicados? ¿Se debe memorizar toda la teoría acerca de las sustituciones y eliminaciones? A veces los alumnos se sienten abrumados en lo que concierne a este punto.

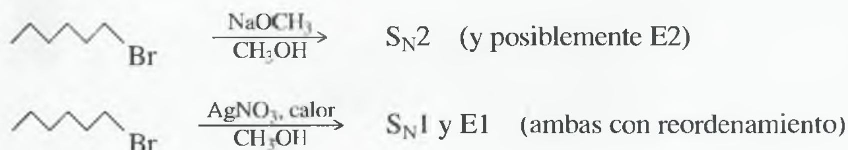
Memorizar no es la mejor forma de acercarse a estos contenidos, ya que son abundantes e influyen muchos factores. Además, en la práctica, el mundo de los reactivos y de los disolventes no es tan claro como las ecuaciones que se escriben en el papel. La mayoría de los nucleófilos también son básicos y la mayoría de las bases también tienen carácter nucleofílico. La mayor parte de los disolventes pueden solvatar a los iones o reaccionar como nucleófilos, o las dos cosas a la vez. Se revisarán los factores más importantes que determinan el transcurso de una reacción, organizados en una secuencia que permita hacer prediciones tanto como se pueda.

El primer principio que ha de entenderse es que *no siempre se puede predecir un único producto o un solo mecanismo*. Casi siempre, lo mejor que se puede hacer es eliminar alguna de las posibilidades y hacer buenas predicciones. Recordando esta limitación, a continuación se dan algunos consejos:

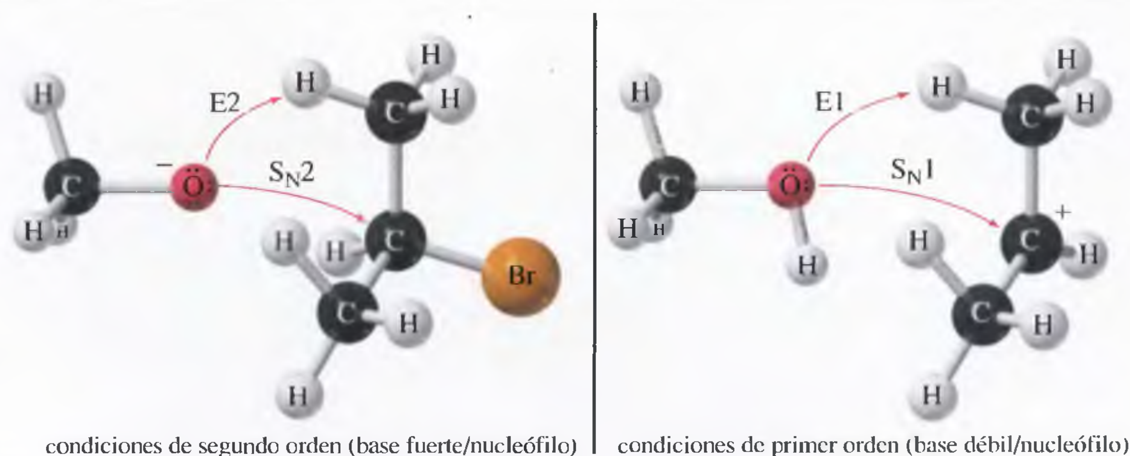
1. **La fuerza de la base o nucleófilo determina el orden de la reacción.**
Si está presente un nucleófilo fuerte (o base), ello forzará una cinética de segundo orden: S_N2 o E2. Un nucleófilo fuerte ataca al átomo de carbono electrofílico o abstrae un protón más rápidamente que si la molécula se puede ionizar por reacciones de primer orden.
Si no está presente una base fuerte o un nucleófilo, la reacción más rápida probablemente será de primer orden, S_N1 o E1. La adición de sales de plata a la reacción puede forzar algún tipo de ionización.
Éste es el consejo más importante. Considérense los siguientes ejemplos:



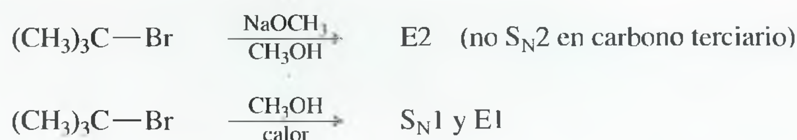
2. **Los haluros primarios generalmente experimentan reacciones S_N2, ocasionalmente reacciones E2.**
Los haluros primarios difícilmente experimentan reacciones de primer orden, ya que es raro que los carbocationes primarios se formen. Con buenos nucleófilos, generalmente se observan sustituciones S_N2. Con una base fuerte, también pueden ser observadas eliminaciones E2.
A veces se utilizan sales de plata o temperaturas altas para forzar que un haluro primario se ionice, normalmente con reordenamiento para que se obtenga un carbocatión más estable. En tal caso, pueden ser observados los productos S_N1 y E1.



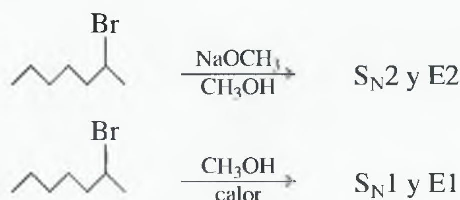
3. **Los haluros terciarios generalmente experimentan la reacción E2 (base fuerte) o una mezcla de S_N1 y E1 (base débil).**
Los haluros terciarios no pueden experimentar la reacción S_N2. Una base fuerte da lugar, mediante una cinética de segundo orden, a la eliminación por un mecanismo E2. En ausencia de una base fuerte, los haluros terciarios reaccionan a través de procesos de primer orden, generalmente una mezcla de S_N1 y E1. Las condiciones específicas de la reacción determinan la proporción de sustitución y eliminación.



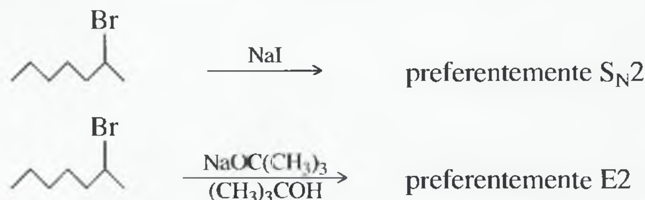
▶ **Figura 6.14**
Bajo las condiciones de una reacción de segundo orden (base/nucleófilo fuerte), un haluro de alquilo secundario puede sufrir o bien una sustitución S_N2 o una eliminación E2. Bajo las condiciones de una reacción de primer orden (base/nucleófilo débil), son posibles los procesos S_N1 y E1.



4. **Las reacciones de los haluros secundarios son las más difíciles de predecir.**
Con una base fuerte, es posible tanto la reacción S_N2 como la E2. Con una base débil y un buen disolvente ionizante, es posible tanto la reacción S_N1 como la E1. Las mezclas de productos son frecuentes. La Figura 6.14 muestra estas posibilidades con un haluro secundario en condiciones de segundo y de primer orden.



5. **Algunas bases favorecen la sustitución o la eliminación.**
Para promover la eliminación, la base debería abstraer rápidamente un protón, pero no atacar rápidamente a un átomo de carbono. Una base fuerte voluminosa, como el *terc*-butóxido [$^-OC(CH_3)_3$], favorece la eliminación. Para promover la sustitución, se necesita un buen nucleófilo con basicidad limitada: una especie altamente polarizable que sea la base conjugada de un ácido fuerte. El ión bromuro (Br^-) y el yoduro (I^-) son ejemplos de buenos nucleófilos que son bases débiles y favorecen la sustitución.



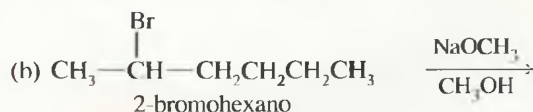
PROBLEMA 6.39
Represente la estructura de los productos que se esperan, según los mecanismos indicados, de los ejemplos anteriores.

PROBLEMA RESUELTO 6.3

Prediga los mecanismos y los productos de las siguientes reacciones:



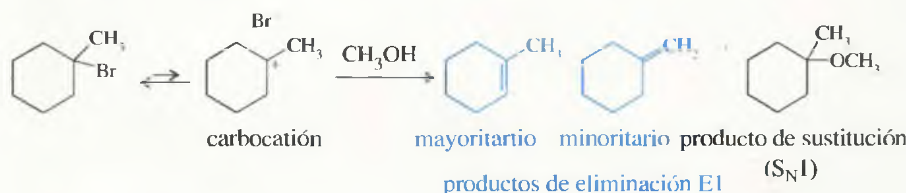
1-bromo-1-metilciclohexano



2-bromohexano

SOLUCIÓN

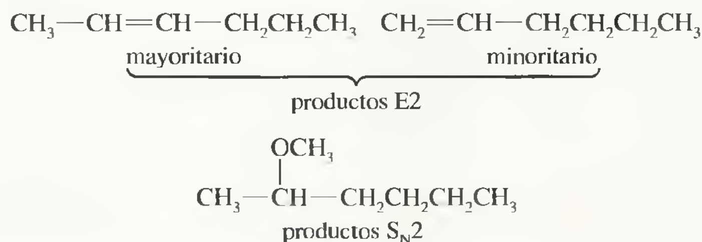
(a) No hay ni base fuerte ni nucleófilo presentes, por lo que la reacción debe ser de primer orden, con una ionización del haluro de alquilo en el paso lento. La desprotonación del carbocatión da lugar a cualquiera de los dos productos de eliminación y el ataque del nucleófilo da lugar al producto de sustitución.



carbocatión mayoritario minoritario producto de sustitución (S_N1)

productos de eliminación E1

(b) Esta reacción transcurre con una base fuerte, por lo que es de segundo orden. El haluro secundario puede experimentar tanto la sustitución S_N2 como la eliminación E2. Se formarán los dos productos, y las proporciones de los productos de sustitución y eliminación dependerán de las condiciones de la reacción.



productos S_N2

PROBLEMA 6.40

Prediga los productos y mecanismos de las siguientes reacciones. Cuando sea posible más de un producto o mecanismo, explique cuál será el más probable.

(a) bromuro de etilo + etóxido de sodio
(b) bromuro de *terc*-butilo + etóxido de sodio
(c) bromuro de isopropilo + etóxido de sodio
(d) bromuro de isobutilo + hidróxido de potasio en etanol/agua
(e) bromuro de isobutilo + nitrato de plata en etanol/agua
(f) 1-bromo-1-metilciclopentano calentado en metanol
(g) (bromometil) ciclopentano + nitrato de plata en metanol

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

La fuerza de una base/nucleófilo generalmente determina el orden de la reacción.

RESUMEN Reacciones de los haluros de alquilo

Algunas de estas reacciones todavía no han sido estudiadas, pero se incluyen aquí como complemento y para referencias posteriores. Se incluye el número de la sección donde se estudia cada reacción.

1. Sustituciones nucleofílicas (Sección 6.9)
   (*a*) *Formación de alcoholes*



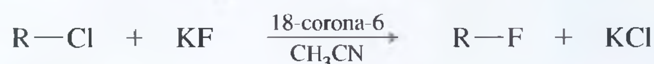
$$R—X + {}^{-}:\ddot{O}H \longrightarrow R—OH + :X^{-}$$

Ejemplo

$$\underset{\text{bromuro de etilo}}{CH_3CH_2{-}Br} + NaOH \longrightarrow \underset{\text{alcohol etílico}}{CH_3CH_2{-}OH} + NaBr$$

(*b*) *Intercambio de haluros*

$$R{-}X + :\ddot{\underset{..}{I}}:^- \longrightarrow R{-}I + :X^-$$



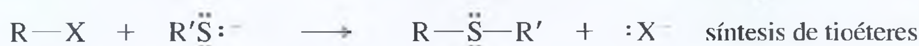
$$R{-}Cl + KF \xrightarrow[CH_3CN]{\text{18-corona-6}} R{-}F + KCl$$

Ejemplo

$$\underset{\text{cloruro de alilo}}{H_2C{=}CH{-}CH_2Cl} + NaI \longrightarrow \underset{\text{yoduro de alilo}}{H_2C{=}CH{-}CH_2I} + NaCl$$

(*c*) *Síntesis de éteres de Williamson*

$$R{-}X + R'\ddot{\underset{..}{O}}:^- \longrightarrow R{-}\ddot{\underset{..}{O}}{-}R' + :X^- \quad \text{síntesis de éter}$$



$$R{-}X + R'\ddot{\underset{..}{S}}:^- \longrightarrow R{-}\ddot{\underset{..}{S}}{-}R' + :X^- \quad \text{síntesis de tioéteres}$$

Ejemplo

$$\underset{\text{yoduro de metilo}}{CH_3{-}I} + \underset{\text{etóxido de sodio}}{CH_3CH_2{-}O^-\ Na^+} \longrightarrow \underset{\text{etil metil éter}}{CH_3{-}O{-}CH_2CH_3} + Na^+\ I^-$$

(*d*) *Síntesis de aminas*

$$R{-}X + \text{exceso} :NH_3 \longrightarrow R{-}NH_3^+\ X^- \xrightarrow{:NH_3} \underset{\text{amina}}{R{-}\ddot{N}H_2} + NH_4^+\ :X^-$$

Ejemplo

$$\underset{\text{bromuro de } n\text{-propilo}}{CH_3CH_2CH_2{-}Br} + :NH_3 \longrightarrow \underset{n\text{-propilamina}}{CH_3CH_2CH_2{-}NH_2} + NH_4^+\ ^-Br$$

(*e*) *Síntesis de nitrilos*

$$R{-}X + \underset{\text{cianuro}}{^-:C{\equiv}N:} \longrightarrow \underset{\text{nitrilo}}{R{-}C{\equiv}N:} + :X^-$$

Ejemplo

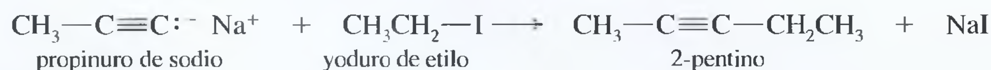
$$\underset{\text{1-cloro-3-metilbutano}}{(CH_3)_2CHCH_2CH_2{-}Cl} + NaCN \longrightarrow \underset{\text{4-metilpentanonitrilo}}{(CH_3)_2CHCH_2CH_2{-}CN} + NaCl$$

(*f*) *Síntesis de alquinos*

$$\underset{\text{ión acetiluro}}{R{-}C{\equiv}C:^-} + R'{-}X \longrightarrow \underset{\text{alquino}}{R{-}C{\equiv}C{-}R'} + :X^-$$

Ejemplo

$$\underset{\text{propino}}{CH_3{-}C{\equiv}C{-}H} + \underset{\text{amiduro de sodio}}{NaNH_2} \longrightarrow \underset{\text{propinuro de sodio}}{CH_3{-}C{\equiv}C:^-\ Na^+} + NH_3$$



$$\underset{\text{propinuro de sodio}}{CH_3{-}C{\equiv}C:^-\ Na^+} + \underset{\text{yoduro de etilo}}{CH_3CH_2{-}I} \longrightarrow \underset{\text{2-pentino}}{CH_3{-}C{\equiv}C{-}CH_2CH_3} + NaI$$

2. Eliminaciones

(*a*) *Deshidrohalogenación* (Secciones 6.18 y 7.9A)

$$\text{H}-\overset{|}{\text{C}}-\overset{|}{\text{C}}-\text{X} \xrightarrow{\text{KOH}} \text{C}=\text{C} + :\text{X}^-$$

Ejemplo

$$\text{2-bromohexano} \xrightarrow[\text{CH}_3\text{OH}]{\text{NaOCH}_3} \text{2-hexeno} + \text{1-hexeno}$$

(*b*) *Deshalogenación* (Sección 7.9D)

$$\text{Br}-\overset{|}{\text{C}}-\overset{|}{\text{C}}-\text{Br} \xrightarrow{\text{KI}} \text{C}=\text{C} + \text{I}-\text{Br} + \text{KBr}$$

Ejemplo

$$\textit{trans}\text{-1,2-dibromociclohexano} \xrightarrow{\text{KI}} \text{ciclohexano}$$

trans-1,2-dibromociclohexano ciclohexano

3. Formación de reactivos organometálicos (Sección 10.8)

(*a*) *Reactivos de Grignard*

$$\text{R}-\text{X} + \text{Mg} \xrightarrow{\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3} \text{R}-\text{Mg}-\text{X}$$

(X = Cl, Br o I) — haluro de alquilmagnesio (reactivo de Grignard)

Ejemplo

$$\text{bromociclohexano} + \text{Mg} \xrightarrow{\text{éter}} \text{bromuro de ciclohexilmagnesio}$$

bromociclohexano — bromuro de ciclohexilmagnesio

(*b*) *Reactivos organolíticos*

$$\text{R}-\text{X} + 2\,\text{Li} \longrightarrow \text{R}-\text{Li} + \text{Li}^+\,\text{X}^-$$

(X = Cl, Br o I) — alquilitio

Ejemplo

$$CH_3CH_2CH_2CH_2-Br + 2\,Li \xrightarrow{\text{hexano}} CH_3CH_2CH_2CH_2-Li + LiBr$$

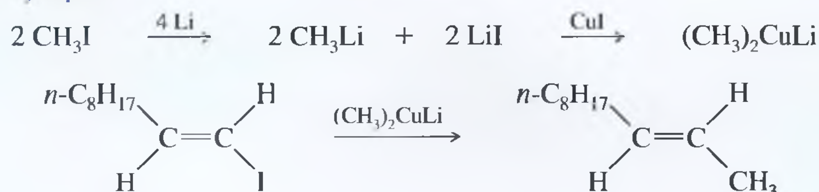
bromuro de *n*-butilo — *n*-butilitio

4. Acoplamiento de reactivos organocúpricos (Sección 10.9)

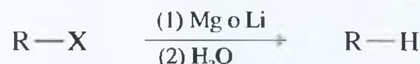
$$2\,R-Li + CuI \longrightarrow R_2CuLi + LiI$$

$$R_2CuLi + R'-X \longrightarrow R-R' + R-Cu + LiX$$

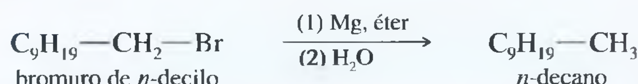
Ejemplo



5. Reducción (Sección 10.10)



Ejemplo



Glosario del Capítulo 6

Ácido Especie que puede donar un protón (Brönted). (pp. 22 y 32)

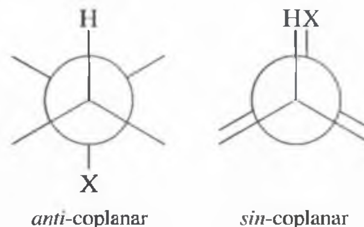
Acidez (fuerza ácida): reactividad termodinámica de un ácido, expresada cuantitativamente mediante la constante de disociación ácida K_a.

Alílico Posición saturada adyacente a un doble enlace carbono-carbono. (p. 221)

Anti Adición a (o eliminación de) caras opuestas de una molécula. (p. 256)

***Anti*-coplanar:** tiene un ángulo diedro de 180°.

***Sin*-coplanar:** tiene un ángulo diedro de 0°.

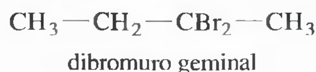


Base Especie rica en electrones que puede abstraer un protón. (p. 229)

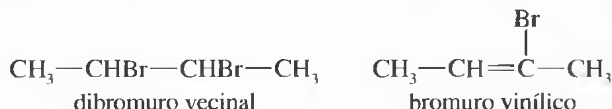
Basicidad (fuerza de la base): reactividad termodinámica de una base, expresada cuantitativamente por la constante de disociación de la base K_b.

Deshidrohalogenación Eliminación en la que los dos átomos perdidos son un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno. (pp. 224 y 249)

Dihaluro geminal Dihaluro con los dos halógenos en el mismo átomo de carbono. (p. 214)



Dihaluro vecinal Dihaluro con los halógenos en átomos de carbono adyacentes. (p. 214)



Disolvente aprótico Disolvente que no tiene protones ácidos; disolvente sin grupos O—H o N—H. (p. 232)

Disolvente hidroxílico Disolvente que contiene grupos OH (el más común de los disolventes próticos). (p. 232)

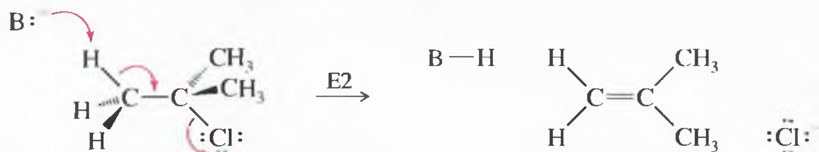
Disolvente prótico Disolvente que contiene protones ácidos, generalmente grupos O—H o N—H. (p. 232)

Electrofilia (fuerza del electrófilo) Reactividad cinética de un electrófilo.

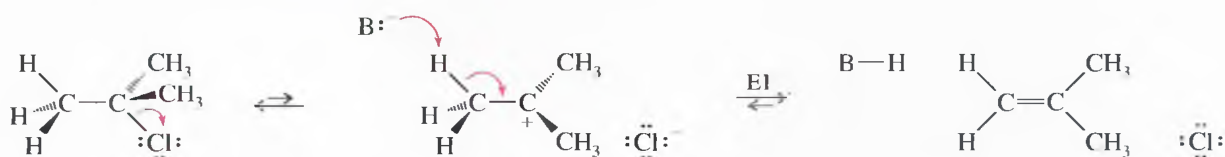
Electrófilo (ácido de Lewis) Especies que pueden aceptar un par de electrones de un nucleófilo, formando un enlace. (p. 225)

Eliminación Reacción que lleva consigo la pérdida de dos átomos o grupos del sustrato, generalmente para dar lugar a la formación de un enlace pi. (p. 224)

Reacción E2 (eliminación bimolecular): eliminación concertada que implica un estado de transición donde la base abstrae un protón a la vez que el grupo saliente se desprende. Normalmente se produce un estado de transición *anti*-coplanar. (p. 252)



Reacción E1 (eliminación unimolecular): eliminación en varios pasos donde el grupo saliente se pierde en un paso de ionización lento; a continuación se pierde un protón en un segundo paso. Generalmente se produce orientación de Saytzeff. (p. 28)

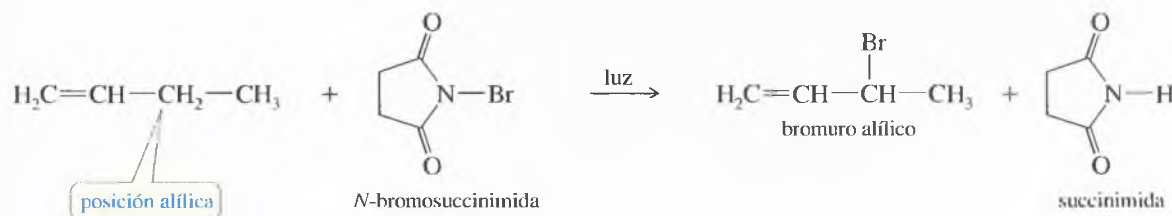


Estereocentro Átomo que da lugar a estereoisómeros cuando se intercambian sus grupos. Los átomos de carbono asimétricos son los estereocentros más comunes. (p. 170)

Freones Nombre genérico para un grupo de clorofluorocarbonos que se utilizaban como refrigerantes, propelentes y disolventes. El Freón-12®es CF_2Cl_2 y el Freón-22® es $CHClF_2$. (p. 216)

Grupo saliente Átomo o grupo de átomos que se desprenden durante una sustitución o eliminación. El grupo saliente puede tener carga o ser neutro, pero se desprende con el par de electrones con el que estaba enlazado inicialmente en la molécula. (p. 225)

Halogenación alílica Sustitución de un halógeno por un hidrógeno en una posición alílica. (p. 221)

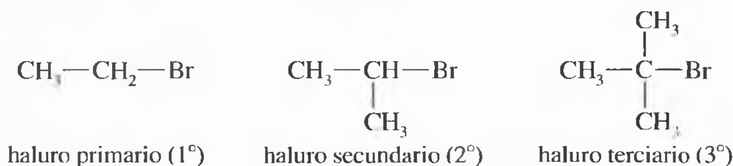


Haluro de alquilo (haloalcano) Derivado de un alcano en el que uno (o más) átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un halógeno. (p. 212)

Haluro de arilo Compuesto aromático (derivado del benceno) en el que un halógeno está enlazado a uno de los átomos de carbono de un anillo aromático. (p. 212)

Haluro de vinilo Derivado de un alqueno en el que uno (o más) de los átomos de hidrógeno de los átomos de carbono del doble enlace han sido reemplazados por un halógeno. (p. 212)

Haluro primario, haluro secundario, haluro terciario Estos términos especifican el grado de sustitución del carbono (algunas veces conocido como **carbono cabeza**) al que está unido el átomo de halógeno. Si el carbono cabeza está enlazado a otro átomo de carbono, es **primario**; si está enlazado a dos carbonos, **secundario,** y si está enlazado a tres carbonos, **terciario**. (p. 214)



Impedimento estérico (tensión estérica) Interferencia debida a grupos voluminosos cuando se aproximan a una posición donde sus nubes de electrones comienzan a repelerse unas a otras. (p. 235)

Inversión de configuración (*véase* también **inversión de Walden**) Proceso en el que los grupos que están alrededor de un átomo de carbono quiral cambian a la configuración espacial opuesta, generalmente como resultado de un **ataque dorsal.** (p. 236)



La reacción S_N2 transcurre con *inversión de configuración.*

Inversión de Walden (*véase* también **inversión de configuración**) Paso en una secuencia de reacciones en el que un átomo de carbono asimétrico experimenta inversión de configuración. (p. 236)

Nucleófilo (base de Lewis) Especies ricas en electrones que pueden donar un par de electrones para formar un enlace. (p. 229)

Nucleofilia (fuerza del nucleófilo): reactividad cinética de un nucleófilo; medida de la velocidad de sustitución en una reacción con un sustrato estándar. (p. 212)

Polarizable Tiene electrones que son fácilmente desplazados hacia una carga positiva. Los átomos polarizables pueden comenzar a formar un enlace a una distancia relativamente grande. (p. 230)

Racemización Pérdida de actividad óptica que se produce cuando en una reacción no se retiene del todo la configuración ni se invierte por completo. (p. 242)

Reacción concertada Reacción en la que la ruptura de enlaces y la formación de nuevos enlaces se produce al mismo tiempo (en un paso). (pp. 226 y 255)

Reacción estereoespecífica Reacción en la que diferentes estereoisómeros reaccionan para obtener estereoisómeros diferentes. (p. 237)

Reacción de intercambio de halógenos Sustitución donde un átomo de halógeno reemplaza a otro; normalmente se utiliza para la obtención de fluoruros y yoduros. (p. 228)

Reactivo Compuesto que actúa como especie atacante en una reacción.

Regla de Saytzeff (regla Zaitsev) Una eliminación generalmente da lugar al alqueno más sustituido. La regla de Saytzeff no siempre se aplica, pero cuando se hace, se dice que en la reacción se produce **orientación de Saytzeff**. (p. 253)

Reordenamiento Reacción en la que está implicado un cambio en la secuencia de enlaces (conectividad) dentro de una molécula. Los reordenamientos son frecuentes en las reacciones S_N1 y E1, en las que hay carbocationes intermedios. (p. 243)

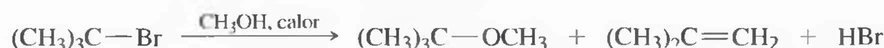
Retención de configuración Formación de un producto con la misma configuración que el reactivo. En una sustitución nucleófila, la retención de configuración tiene lugar cuando el nucleófilo asume la misma posición estereoquímica en el producto que el grupo saliente que había en el reactivo. (p. 242)

Sin Adición a (o eliminación por) la misma cara de una molécula. (p. 256)

***Sin*-coplanar:** tiene un ángulo diedro de 0°. *Véase* ***anti*-coplanar** para ver un diagrama.

Síntesis orgánica Preparación de compuestos orgánicos deseados a partir de sustancias iniciales disponibles. (pp. 357-359)

Solvólisis Sustitución nucleofílica donde el disolvente sirve como reactivo atacante. La solvólisis literalmente significa «ruptura mediada por el disolvente». (p. 238)



$$(CH_3)_3C—Br \xrightarrow{CH_3OH,\ calor} (CH_3)_3C—OCH_3 + (CH_3)_2C{=}CH_2 + HBr$$

Sustitución (desplazamiento) Reacción en la que una especie atacante (nucleófilo, electrófilo o radical libre) reemplaza a otro grupo. (p. 224)

Reacción S_N2 (sustitución nucleofílica bimolecular): desplazamiento concertado de un nucleófilo por otro en un átomo de carbono con hibridación sp^3 (p. 226)

Reacción S_N1 (sustitución nucleofílica unimolecular): intercambio de nucleófilos en dos pasos, con ruptura de enlace precediendo a la formación de enlace. El primer paso es la ionización para formar un carbocatión; el segundo paso es la reacción del carbocatión con el nucleófilo. (p. 239)

Sustitución nucleofílica Reacción donde un nucleófilo reemplaza a otro grupo o átomo (grupo saliente) en una molécula. (p. 225)

Sustrato Compuesto que es atacado por el reactivo. (p. 233)

Transposición de hidruro (simbolizada por ~H) Movimiento de un átomo de hidrógeno con un par de electrones desde un átomo (generalmente carbono) a otro. Las transposiciones de hidruro son ejemplos de reordenamientos que convierten unos carbocationes en otros más estables. (p. 244)

Transposición de metilo (simbolizada por $\sim CH_3$) Reordenamiento de un grupo metilo con un par de electrones, desde un átomo (generalmente carbono) a otro. Una transposición de metilo (o de alquilo) en un carbocatión generalmente da lugar a un carbocatión más estable. (p. 244)

Pautas esenciales para resolver los problemas del Capítulo 6

1. Nombrar correctamente los haluros de alquilo e identificarlos como primarios, secundarios o terciarios.
2. Predecir los productos de las reacciones S_N1, S_N2, E1 y E2, incluyendo la estereoquímica.
3. Representar los mecanismos y los perfiles de energía de las reacciones S_N1, S_N2, E1 y E2.
4. Predecir y explicar el reordenamiento de los cationes en las reacciones de primer orden.
5. Predecir qué sustituciones o eliminaciones serán más rápidas, basándose en las diferencias en el sustrato, base/nucleófilo, grupo saliente o disolvente.
6. Predecir si una reacción será de primer orden o de segundo orden.
7. Cuando sea posible, predecir la predominancia de sustitución o eliminación.
8. Utilizar la regla de Saytzeff para predecir los productos de eliminación mayoritarios y minoritarios.

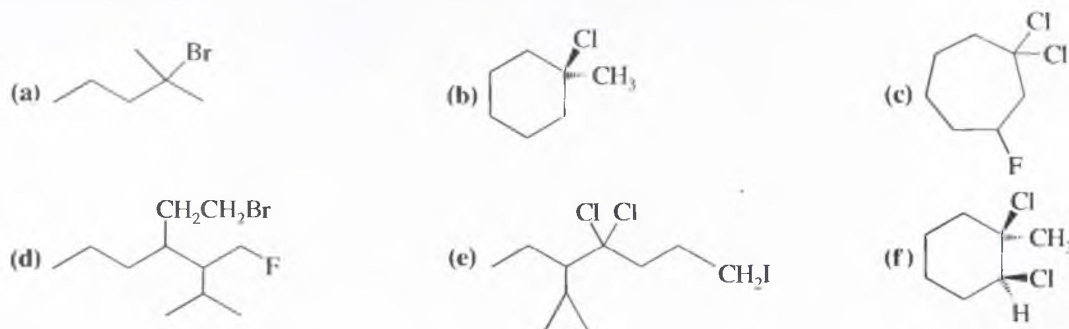
SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS
No intente memorizar todo lo estudiado en este capítulo. Intente entender lo que sucede en las diferentes reacciones. Se necesita algo de memorización, pero memorizarlo todo no le permitirá predecir nuevas reacciones.

Problemas

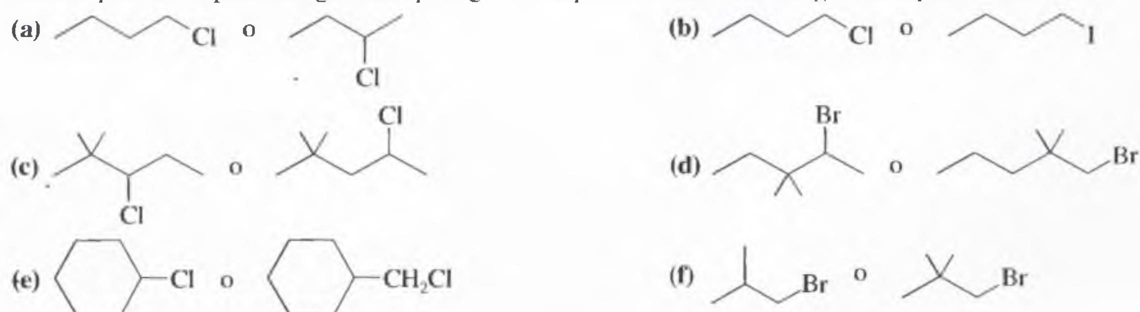
6.41 Defina y ponga ejemplos para cada uno de los términos siguientes:
(a) nucleófilo **(b)** electrófilo **(c)** grupo saliente
(d) sustitución **(e)** reacción S_N2 **(f)** reacción S_N1
(g) solvólisis **(h)** eliminación **(i)** reacción E2
(j) reacción E1 **(k)** reordenamiento **(l)** base
(m) impedimiento estérico **(n)** haluro de alquilo **(o)** haluro de arilo
(p) haluro de vinilo **(q)** haluro alílico **(r)** haluro primario
(s) haluro secundario **(t)** haluro terciario **(u)** eliminación *anti*
(v) eliminación *sin* **(w)** reacción estereoespecífica

6.42 Represente las estructuras de los siguientes compuestos:
(a) cloruro de isopropilo **(b)** bromuro de isobutilo **(c)** 1,2-dibromo-3-metilpentano
(d) 2,2,2-tricloroetanol **(e)** *trans*-1,4-diyodociclohexano **(f)** cloruro de metileno
(g) cloroformo

6.43 Establezca la nomenclatura sistemática (IUPAC) de los siguientes compuestos:

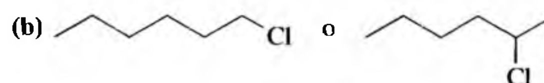


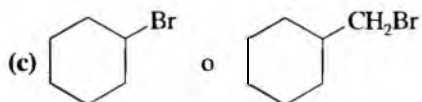
6.44 De cada par de compuestos siguientes, prediga cuál experimentará reacción S_N2 más rápidamente.

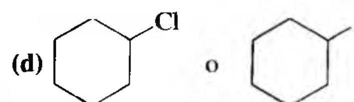


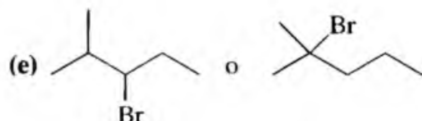
6.45 De cada par de compuestos siguientes, prediga cuál experimentará solvólisis (en etanol acuoso) más rápidamente.

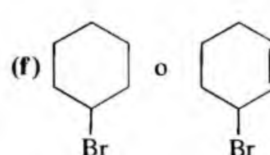

(a) $(CH_3CH_2)_2CH—Cl$ o $(CH_3)_3C—Cl$

(b) 

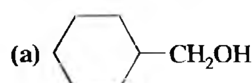
(c) 

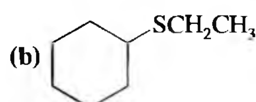
(d) 

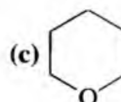
(e) 

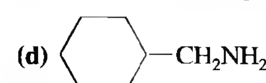
(f) 

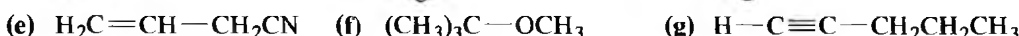
6.46 Explique cómo se podría sintetizar cada uno de los siguientes compuestos por desplazamiento SN2 de un haluro de alquilo.

(a) 

(b) 

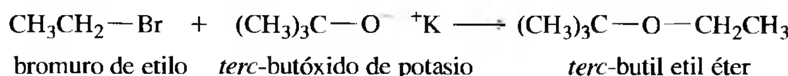
(c) 

(d) 


(e) $H_2C═CH—CH_2CN$ **(f)** $(CH_3)_3C—OCH_3$ **(g)** $H—C≡C—CH_2CH_2CH_3$

***6.47** **(a)** Proponga dos síntesis para el $(CH_3)_2CH—O—CH_2CH_3$, y explique qué síntesis es mejor.
(b) Un estudiante quería sintetizar *terc*-butil metil éter, $(CH_3)_3C—O—CH_3$. Intentó sintetizarlo añadiendo metóxido de sodio (CH_3ONa) sobre cloruro de *terc*-butilo, pero no obtuvo el producto deseado. Diga qué producto se ha formado en esta reacción y explique una síntesis con la que se podría obtener *terc*-butil metil éter.

6.48 Cuando se añade bromuro de etilo a *terc*-butóxido de potasio, se obtiene *terc*-butil etil éter.

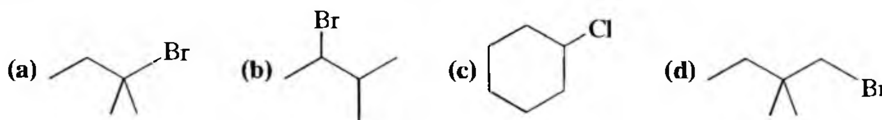

$$CH_3CH_2—Br + (CH_3)_3C—O^- \ {}^+K \longrightarrow (CH_3)_3C—O—CH_2CH_3$$
bromuro de etilo *terc*-butóxido de potasio *terc*-butil etil éter

(a) ¿Qué le pasa a la velocidad de reacción si se duplica la concentración de bromuro de etilo?
(b) ¿Qué le pasa a la velocidad si se triplica la concentración de bromuro de *terc*-butilo y se duplica la concentración de etanol?
(c) ¿Qué le pasa a la velocidad si se aumenta la temperatura?

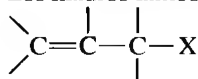
6.49 Cuando el bromuro de *terc*-butilo se calienta con etanol, uno de los productos es el *terc*-butil etil éter.
(a) ¿Qué le pasa a la velocidad de reacción si se duplica la concentración de etanol?
(b) ¿Qué le pasa a la velocidad si se triplica la concentración de bromuro de *terc*-butilo y se duplica la concentración de etanol?
(c) ¿Qué le pasa a la velocidad si se aumenta la temperatura?

6.50 El ciclohexano reacciona con el cianuro de sodio (NaCN) en etanol para obtener cianociclohexano. La velocidad de formación del cianociclohexano aumenta cuando se añade una pequeña cantidad de yoduro de sodio a la disolución. Explique este aumento de velocidad.

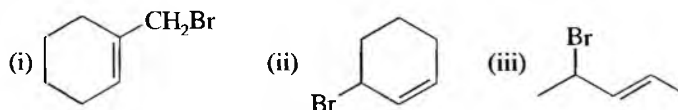
6.51 Diga qué productos de solvólisis se esperarían si se calienta cada uno de los compuestos siguientes en etanol.



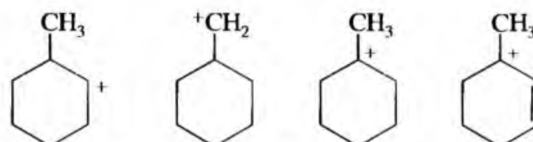
6.52 Los haluros alílicos tienen la estructura:



(a) Muestre cómo la ionización de primer orden de un haluro alílico da lugar a un catión estabilizado por resonancia.
(b) Represente las estructuras de resonancia de los cationes alílicos formados por la ionización de los siguientes haluros alílicos.
(c) Formule los productos que se esperan de la solvólisis S_N1 de estos haluros en etanol.

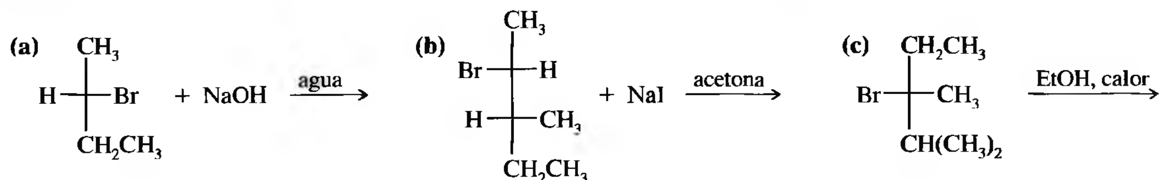


6.53 Enumere los siguientes carbocationes por orden decreciente de estabilidad.

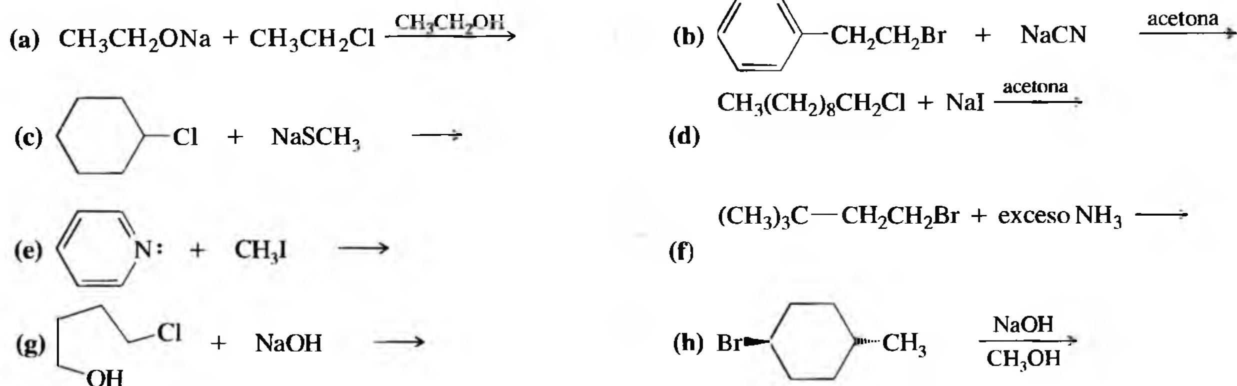


6.54 Dos de los carbocationes del Problema 6.53 son propensos a sufrir reordenamiento. Muestre cómo pueden reordenarse a carbocationes más estables.

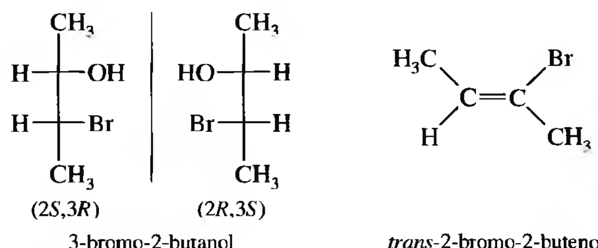
6.55 Represente las estructuras en perspectiva o las proyecciones de Fischer para los productos de sustitución de las siguientes reacciones.



6.56 Prediga los productos de las siguientes reacciones S_N2.



***6.57** Cuando el (±)-2,3-dibromobutano reacciona con hidróxido de potasio, alguno de los productos que se forman son el (2*S*,3*R*)-3-bromo-2-butanol y su enantiómero, y el *trans*-2-bromo-2-buteno. Proponga mecanismos para la obtención de estos productos.



6.58 Una solución de (*S*)-2-yodobutano puro ($[\alpha] = +15.90°$) en acetona reacciona con yoduro radioactivo, $^{131}I^-$, hasta que el 1.0% del yodobutano contiene yodo radioactivo. Se encuentra que la rotación específica de este yodobutano es +15.58°.

(a) Determine los porcentajes de (*R*)- y (*S*)-2-yodobutano en la mezcla de productos.

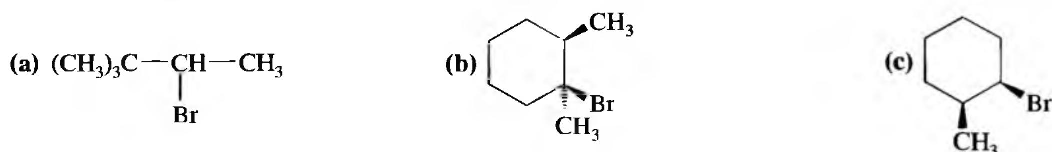
(b) ¿Qué sugiere este resultado respecto al mecanismo de la reacción del 2-yodobutano con el ión yoduro?

6.59 **(a)** El 2-bromobutano ópticamente activo experimenta racemización cuando se trata con una solución de KBr. Proponga un mecanismo para esta racemización.

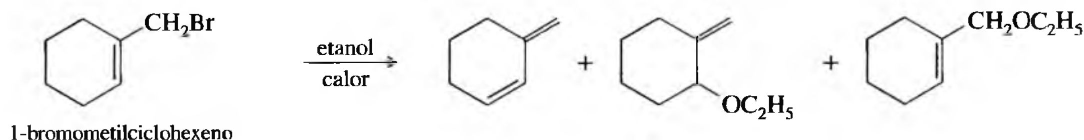
(b) En contraste, el 2-butanol ópticamente activo no se racemiza cuando se trata con una solución de KOH. Explique por qué no ocurre en el apartado (a) una reacción como ésta.

(c) El 2-butanol ópticamente activo se racemiza en ácido diluido. Proponga un mecanismo para esta racemización.

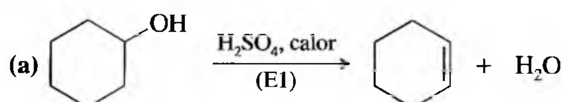
6.60 Prediga los productos de eliminación E1 de los siguientes compuestos. Diga cuáles son los productos mayoritarios.

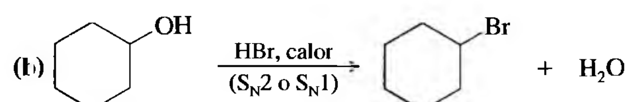


6.61 Cuando el 1-bromometilciclohexeno experimenta solvólisis en etanol, se forman tres productos mayoritarios. Proponga mecanismos para la formación de estos tres productos.

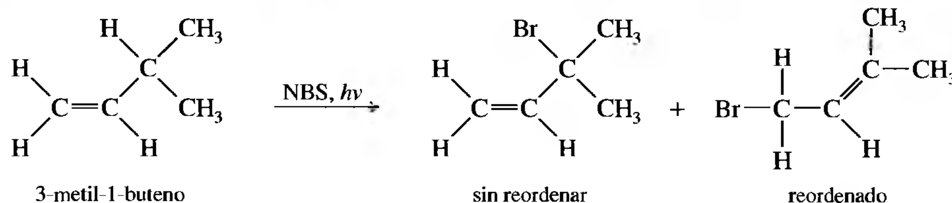


***6.62** La protonación convierte el grupo hidroxilo de un alcohol en un buen grupo saliente. Sugiera un mecanismo para cada reacción.

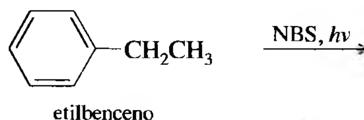




6.63 Proponga un mecanismo para explicar los dos productos que se forman en la siguiente reacción:

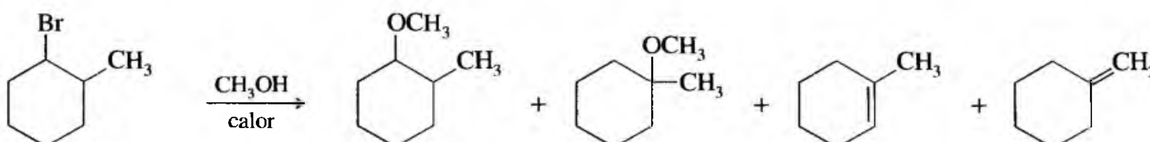


6.64 Prediga el producto mayoritario de la siguiente reacción y proponga un mecanismo que confirme esta predicción.



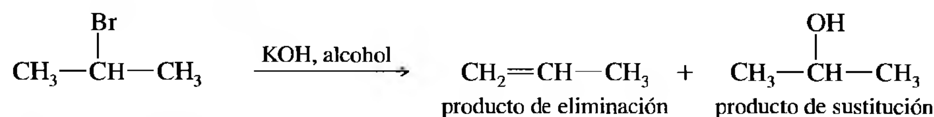
6.65 Como la reacción S_N1 se produce a través de un carbocatión plano, para obtener un producto racémico se debería pensar en reactivos ópticamente activos; sin embargo, en la mayoría de los casos, con las reacciones S_N1 se suele obtener productos de *inversión*. En general, cuando aumenta la estabilidad del carbocatión, el exceso de producto de inversión decrece. Los carbocationes extremadamente estables dan lugar a productos completamente racémicos. Explique esta observación.

6.66 Cuando el 1-bromo-2-metilciclohexano experimenta solvólisis en metanol, se forman cuatro productos mayoritarios. Proponga mecanismos para la formación de estos productos.

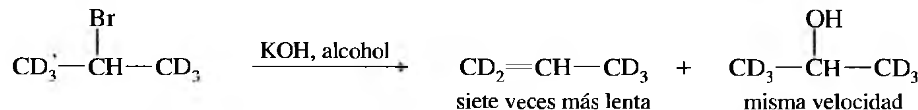


***6.67** El deuterio (D) es el isótopo del hidrógeno de número másico 2, con un protón y un neutrón en su núcleo. La química del deuterio es casi idéntica a la química del hidrógeno, excepto en que el enlace C—D es ligeramente (1.2 kcal/mol o 5.0 kJ/mol) más fuerte que el enlace C—H. Las velocidades de reacción tienden a ser más lentas si el enlace C—D (al contrario que el C—H) se rompe en el paso de velocidad limitante. Este efecto sobre la velocidad se conoce como *efecto isotópico cinético*.

(a) Proponga un mecanismo para explicar los productos que se forman en cada reacción.

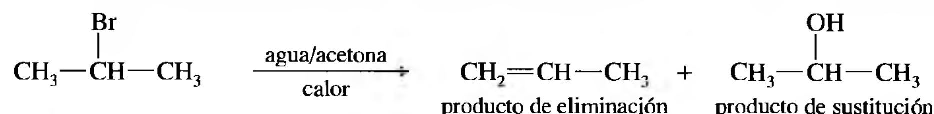


(b) Cuando el compuesto deuterado siguiente reacciona en las mismas condiciones, la velocidad de formación del producto de sustitución es la misma, pero la velocidad de formación del producto de eliminación es siete veces más lenta.

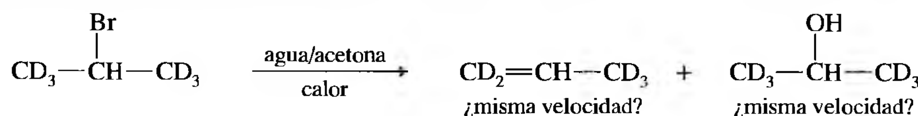


Explique por qué la velocidad de eliminación es más lenta, pero la velocidad de sustitución no varía.

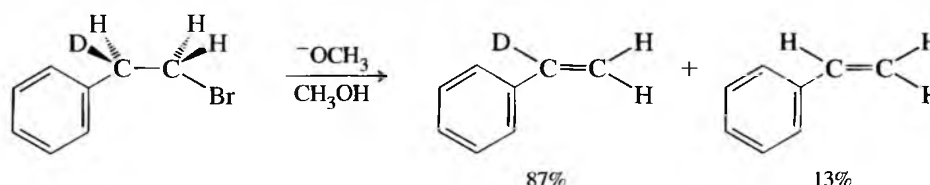
(c) Una reacción similar se produce cuando se calienta el haluro de alquilo en una mezcla de acetona/agua.



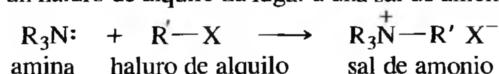
Proponga un mecanismo para la formación de cada producto en estas condiciones de reacción y prediga cómo cambiará la velocidad de formación de cada producto cuando reaccione el haluro deuterado. Razónelo.



***6.68** Cuando el siguiente compuesto se trata con metóxido de sodio en metanol, son posibles dos productos de eliminación. Explique por qué predomina el producto deuterado en una proporción 7:1 (*véase* Problema 6.67).

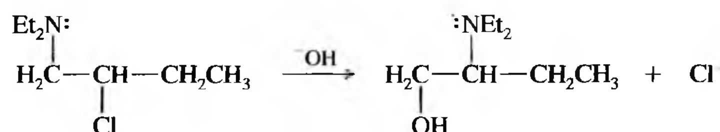


***6.69** La reacción de una amina con un haluro de alquilo da lugar a una sal de amonio.



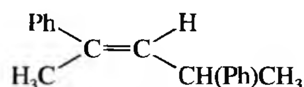
La velocidad de esta reacción S_N2 depende de la polaridad del disolvente. Represente un diagrama de energía para esta reacción en un disolvente no polar y otro en un disolvente polar. Considere la naturaleza del estado de transición y explique por qué está reacción depende de la polaridad del disolvente. Prediga si la reacción será más rápida o más lenta en un disolvente más polar.

***6.70** La siguiente reacción tiene lugar en condiciones de segundo orden (nucleófilo fuerte), a pesar de que la estructura del producto muestra reordenamiento. La velocidad de esta reacción es varios miles de veces más rápida que la velocidad de sustitución del ión hidróxido en el 2-clorobutano en condiciones similares. Proponga un mecanismo para explicar el aumento de velocidad y el reordenamiento que se observa en esta reacción poco habitual. («Et» es la abreviación para etilo.)



***6.71** **(a)** Nombre un haluro de alquilo que *sólo* dé lugar a 2,4-difenil-2-penteno cuando se haga reaccionar con *terc*-butóxido de potasio (base voluminosa que promueve la eliminación E2).

(b) ¿Qué estereoquímica se requiere en el haluro de alquilo anterior para que *sólo* se obtenga el estereoisómero siguiente?



***6.72** Cuando el 2-bromo-3-fenilbutano se trata con metóxido de sodio, se obtiene dos alquenos (por eliminación E2); predomina el producto Saytzeff.

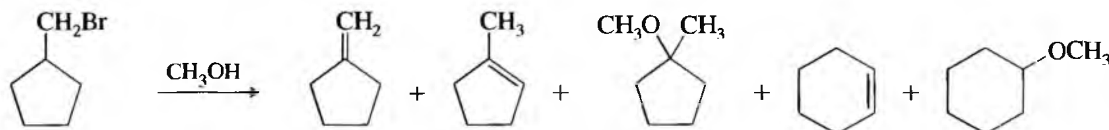
(a) Escriba la reacción, mostrando los productos mayoritarios y minoritarios.

(b) Cuando reacciona un estereoisómero puro del 2-bromo-3-fenilbutano, se obtiene un estereoisómero puro del producto mayoritario; por ejemplo, cuando reacciona el (2*R*,3*R*)-2-bromo-3-fenilbutano, el producto es el estereoisómero con los grupos metilo en *cis*. Utilice los modelos para representar una proyección de Newman del estado de transición para mostrar por qué se observa esta estereoespecificidad.

(c) Utilice una proyección de Newman del estado de transición para predecir el producto mayoritario de eliminación del (2*S*,3*R*)-2-bromo-3-fenilbutano.

(d) Prediga el producto mayoritario de eliminación del (2*S*,3*S*)-2-bromo-3-fenilbutano. Se puede hacer esta predicción sin representar estructuras, considerando el resultado del apartado (b).

***6.73** La solvólisis del bromometilciclopentano en metanol da lugar a una mezcla compleja de los cinco productos siguientes. Proponga mecanismos para la obtención de estos productos.



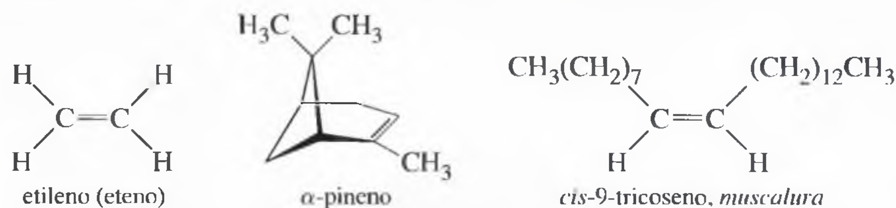
CAPÍTULO 7



Estructura y síntesis de alquenos

7.1 Introducción

Los **alquenos** son hidrocarburos con dobles enlaces carbono-carbono. A los alquenos a veces se les denomina **olefinas**, término derivado de *olefiant gas*, que significa «gas formador de aceite». Este término fue acuñado por los primeros investigadores que observaron la apariencia oleosa de los derivados de los alquenos. Los alquenos se encuentran entre los compuestos industriales más importantes (*véase* Sección 7.6), y muchos alquenos también se encuentran como metabolitos en animales y plantas. El *etileno* es el compuesto que más se utiliza en la industria, para fabricar polietileno, y otros compuestos químicos industriales y de gran consumo. El *pineno* es el componente mayoritario de la *trementina* (aguarrás), disolvente de la pintura que se obtiene destilando resina de pino. La *muscalura* (*cis*-9-tricoseno) es el atrayente sexual de la mosca común doméstica.



etileno (eteno) — α-pineno — *cis*-9-tricoseno, *muscalura*

La energía del doble enlace carbono-carbono es de unas 146 kcal/mol (611 kJ/mol), mucho mayor comparada con la energía de un enlace sencillo que es de unas 83 kcal/mol (347 kJ/mol). A partir de estas energías se puede calcular la energía aproximada de un enlace pi:

energía de disociación del doble enlace	146 kcal/mol	(611 kJ/mol)
reste la energía de disociación del enlace sigma	(−) 83 kcal/mol	(−)(347 kJ/mol)
energía de disociación del enlace pi	63 kcal/mol	(264 kJ/mol)

Este valor de 63 kcal/mol es mucho menor que la energía del enlace sigma de 83 kcal /mol, por lo que el enlace pi debería ser más reactivo que el enlace sigma.

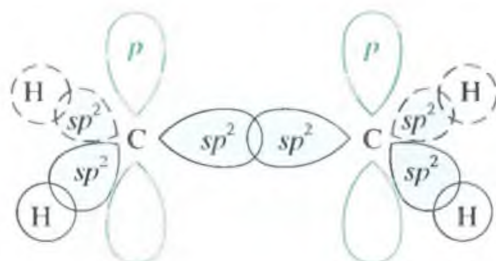
Como el doble enlace carbono-carbono es relativamente reactivo, se considera como un *grupo funcional* y sus reacciones son características de los alquenos. En capítulos anteriores, se vio la síntesis de alquenos a partir de reacciones de eliminación y algunas reacciones de alquenos. En este capítulo se estudiarán los alquenos más detalladamente, profundizado en sus propiedades y en los métodos de síntesis.

7.2 Descripción de los orbitales del doble enlace en los alquenos

En una estructura de Lewis, el doble enlace de un alqueno se representa por dos pares de electrones entre los átomos de carbono. El principio de exclusión de Pauli dice que dos pares de electrones pueden encontrarse en una región del espacio entre los núcleos de carbono sólo si cada par ocupa su propio orbital molecular. Utilizando el etileno como ejemplo, se considerará cómo se distribuyen los electrones en el doble enlace.

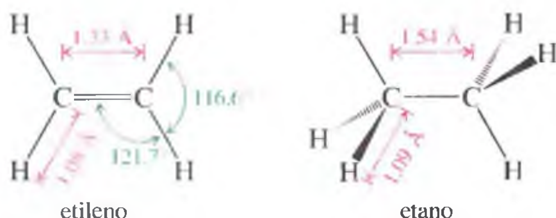
7.2A Enlace sigma

En el Capítulo 2, se vio cómo visualizar los enlaces sigma de las moléculas orgánicas utilizando orbitales atómicos híbridos. En el etileno, cada átomo de carbono está enlazado a otros tres átomos (un carbono y dos hidrógenos) y no hay electrones no enlazantes. Se necesitan tres orbitales híbridos, lo que implica una hibridación sp^2 para el carbono. Se ha visto (Sección 2.4) que la hibridación sp^2 corresponde a ángulos de enlace de 120°, lo que da la separación óptima de los tres átomos que están enlazados al átomo de carbono.



orbitales enlazantes sigma del etileno

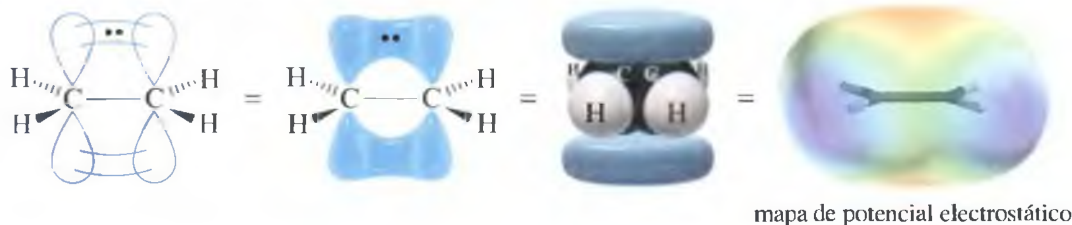
Cada uno de los enlaces carbono-hidrógeno está formado por el solapamiento de un orbital híbrido sp^2 del carbono con el orbital 1s del átomo de hidrógeno. La longitud del enlace C—H en el etileno (1.08 Å) es ligeramente más corta que la del enlace C—H en el etano (1.09 Å), ya que el orbital sp^2 en el etileno tiene más carácter s (1/3 de s) que un orbital sp^3 (1/4 de s). El orbital s está más próximo al núcleo que el orbital p, contribuyendo a acortar los enlaces.



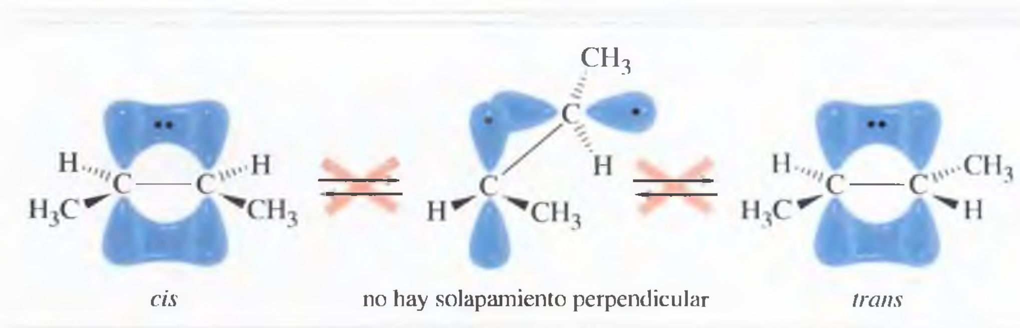
El orbital sp^2 restante se solapa en la región entre los núcleos de carbono, dando lugar a un orbital molecular sigma enlazante. El par de electrones en este orbital enlazante forma un enlace entre los átomos de carbono con doble enlace. Este enlace es sigma porque su densidad electrónica está centrada a lo largo de la línea que une los núcleos. El enlace C=C en el etileno (1.33 Å) es mucho más corto que el enlace C—C (1.54 Å) en el etano, en parte porque el enlace sigma del etileno está formado por orbitales sp^2 (con más carácter s) y en parte porque hay dos enlaces en la unión de los dos átomos.

7.2B Enlace pi

Dos electrones más deben ubicarse en la región enlazante carbono-carbono. Cada átomo de carbono tiene un orbital p sin hibridar y se solapa para formar un orbital molecular pi enlazante. Los dos electrones de este orbital forman el segundo enlace entre los átomos de carbono con doble enlace. Para que ocurra el solapamiento pi, estos orbitales p deben ser paralelos, lo que requiere que los dos átomos de carbono estén orientados con todos los



◀ **Figura 7.1**
El enlace pi en el etileno está formado por el solapamiento de los orbitales p sin hibridar de los átomos de carbono con hibridación sp^2. Este solapamiento requiere que los dos extremos de la molécula sean coplanares.



▶ **Figura 7.2**
Los dos isómeros del 2-buteno no pueden interconvertirse por rotación alrededor del doble enlace carbono-carbono sin romper el enlace pi.

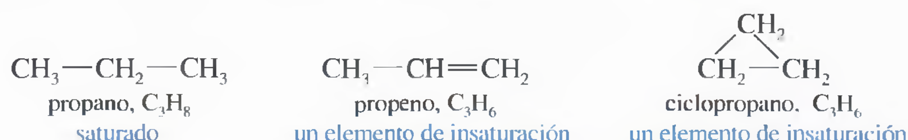
enlaces C—H en un solo plano (Figura 7.1). La mitad del orbital pi enlazante está por encima del enlace sigma C—C y la otra mitad por debajo del enlace sigma. Los electrones del enlace pi enlazante se encuentran en la parte superior en regiones de densidad electrónica alta (rojo) en el mapa de potencial electrostático del etileno de la Figura 7.1.

La Figura 7.2 muestra que los dos extremos de la molécula de etileno no pueden retorcerse uno con respecto al otro sin romper el enlace pi. Al contrario que en los enlaces sencillos, un doble enlace carbono-carbono no permite la rotación. Éste es el origen de la isomería *cis-trans*. Si dos grupos están al mismo lado de un doble enlace (*cis*), no pueden rotar hacia los lados opuestos (*trans*). La Figura 7.2 muestra que hay dos isómeros distintos del 2-buteno: *cis*-2-buteno y *trans*-2-buteno.

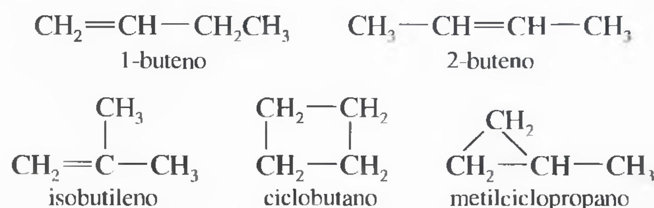
7.3 Elementos de insaturación

7.3A Elementos de insaturación en los hidrocarburos

Se dice que los alquenos están **insaturados** porque son capaces de adicionar hidrógeno en la presencia de un catalizador. El producto, un alcano, se denomina **saturado** porque no puede reaccionar con más hidrógeno. La presencia de un enlace pi en un alqueno (o en un alquino) o el anillo de un compuesto cíclico hace que el número de átomos de hidrógeno en una fórmula molecular sea menor. Estos hechos estructurales se conocen como **elementos de insaturación**[1]. Cada elemento de insaturación corresponde a dos átomos de hidrógeno menos que en una fórmula «saturada».



Considérese, por ejemplo, la fórmula C_4H_8. Un alcano saturado tiene como fórmula general $C_nH_{(2n+2)}$ o C_4H_{10}. La fórmula C_4H_8 ha perdido dos átomos de hidrógeno, por lo que tiene un elemento de insaturación: bien un enlace pi o un anillo. Con la fórmula C_4H_8 existen cinco isómeros constitucionales:



Cuando se quiere deducir una estructura a partir de una fórmula molecular determinada es de ayuda, para encontrar los elementos de insaturación, el cálculo del número de átomos de hidrógeno de la fórmula saturada $C_nH_{(2n+2)}$, y la comparación con los de la fórmula dada, para ver el número de hidrógenos de diferencia. El número de elementos de

[1] *El grado de insaturación* y el *índice de deficiencia de hidrógeno* son términos equivalentes.

insaturación es la mitad del número de hidrógenos que faltan. Un cálculo sencillo permite considerar rápidamente las posibles estructuras, sin tener que estar buscando siempre la fórmula molecular correcta.

SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

Si se prefiere utilizar una fórmula, los elementos de insaturación son:

$$= \frac{1}{2}(2C + 2 - H)$$

C = número de carbonos

H = número de hidrógenos

PROBLEMA 7.1

(a) Calcule el número de elementos de insaturación que hay en la fórmula molecular C_6H_{12}.
(b) Ponga cinco ejemplos de estructuras con la fórmula (C_6H_{12}). Al menos uno debería contener un anillo y otro un doble enlace.

PROBLEMA 7.2

Determine el número de elementos de insaturación que hay en la fórmula molecular C_4H_6. Escriba las nueve estructuras posibles que tienen esta fórmula. Recuerde que:

un doble enlace = un elemento de insaturación

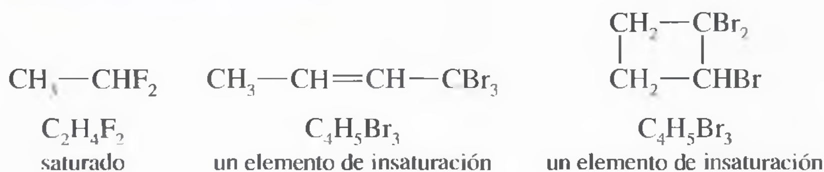
un anillo = un elemento de insaturación

un triple enlace = dos elementos de insaturación

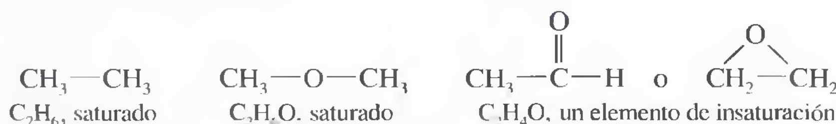
7.3B Elementos de insaturación con heteroátomos

Los **heteroátomos** (*hetero*, «diferente») son átomos diferentes al carbono o hidrógeno. La regla para calcular los elementos de insaturación en los hidrocarburos se puede ampliar para incluir a los heteroátomos. A continuación se verá cómo la introducción de un heteroátomo afecta a los átomos de hidrógeno que hay en una fórmula.

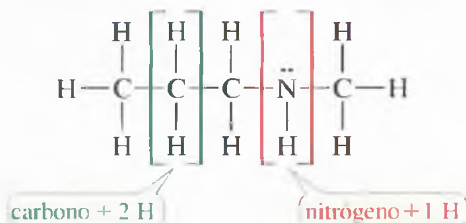
Halogenos Cada átomo de halógeno sustituye a un átomo de hidrógeno en la fórmula molecular, es decir, la fórmula C_2H_6 es saturada, por lo que la fórmula $C_2H_4F_2$ también lo es. C_4H_8 tiene un elemento de insaturación y $C_4H_5Br_3$ también tiene un elemento de insaturación. Cuando se calcula el número de elementos de insaturación, hay que *contar los halógenos como átomos de hidrógeno.*



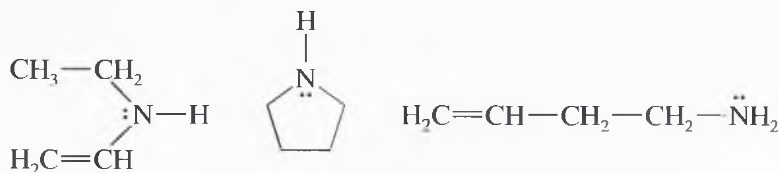
Oxígeno Un átomo de oxígeno puede ser añadido a la cadena sin cambiar el número de átomos de hidrógeno o de carbono. Cuando se calcula el número de elementos de insaturación, se *ignora el número de átomos de oxígeno.*



Nitrógeno Un átomo de nitrógeno puede reemplazar a un átomo de carbono en la cadena, pero el nitrógeno es trivalente, teniendo sólo un átomo adicional de hidrógeno, comparado con dos hidrógenos de cada átomo de carbono adicional. Para computar los elementos de insaturación, *se cuenta el nitrógeno como medio átomo de carbono.*



La fórmula C_4H_9N es como la fórmula con $4\frac{1}{2}$ átomos de carbono, con la fórmula saturada $C_{4.5}H_{9+2}$. La fórmula C_4H_9N tiene un elemento de insaturación porque tiene dos átomos de hidrógeno menos que la fórmula saturada.



ejemplos de fórmula C_4H_9N, un elemento de insaturación

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

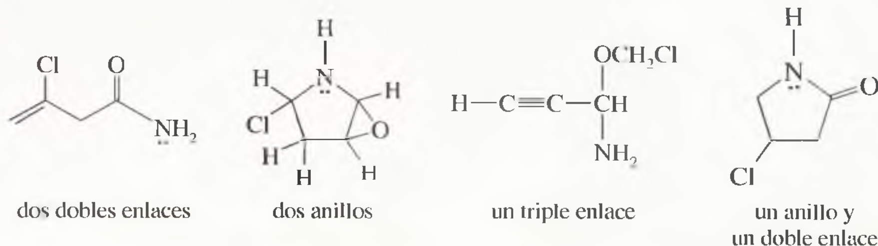
Para saber los elementos de insaturación, los halógenos se cuentan como hidrógenos, el oxígeno se ignora y el nitrógeno se cuenta como medio carbono.

PROBLEMA RESUELTO 7.1

Represente al menos cuatro compuestos que tengan por fórmula C_4H_6NOCl.

SOLUCIÓN

Contando el nitrógeno como medio carbono, ignorando el oxígeno y contando el cloro como un hidrógeno, la fórmula sería equivalente a $C_{4.5}H_{11}$, por lo que el C_4H_6NOCl tiene dos elementos de insaturación: podrían ser dos dobles enlaces, dos anillos, un triple enlace o un anillo, y un doble enlace. Hay muchas posibilidades, cuatro de ellas serían las siguientes:



PROBLEMA 7.3

Represente cinco compuestos más de fórmula C_4H_6NOCl.

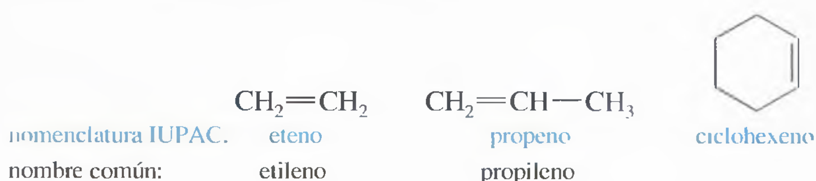
PROBLEMA 7.4

Para cada una de las siguientes fórmulas moleculares, determine el número de elementos de insaturación y ponga tres ejemplos.

(a) $C_3H_4Cl_2$ **(b)** C_4H_8O **(c)** $C_4H_4O_2$ **(d)** $C_5H_5NO_2$ **(e)** C_6H_3NClBr

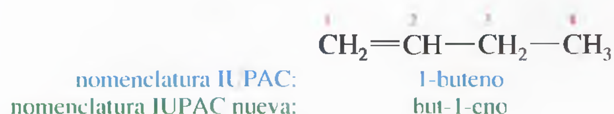
7.4 Nomenclatura de los alquenos

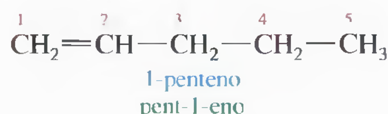
Los alquenos se nombran como los alcanos, utilizando el prefijo que indica el número de carbonos de la cadena más larga que contiene al doble enlace. El sufijo es *-eno* en lugar de *-ano*; por ejemplo, «etano» se convierte en «eteno, «propano» se convierte en «propeno» y «ciclohexano» se convierte en «ciclohexeno».

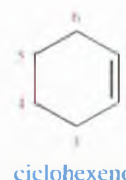


Cuando la cadena contiene más de tres átomos de carbono, se utiliza un número para localizar el doble enlace. La cadena se numera comenzando por el extremo más próximo al doble enlace y al doble enlace se le da el número *más bajo* de los dos átomos de carbono

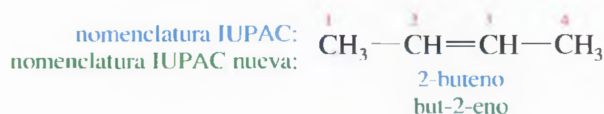
que forman el doble enlace. En los cicloalcanos se considera que éstos tienen el doble enlace en la posición número 1.

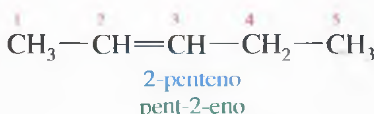






ciclohexeno

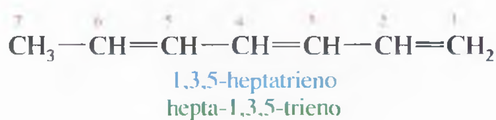


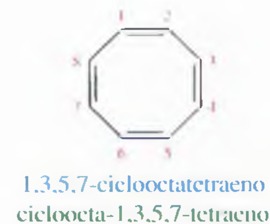


En 1993, la IUPAC recomendó un cambio lógico en las posiciones de los números localizadores que se utilizaban en la nomenclatura. En lugar de colocar los números localizadores antes del prefijo (1-buteno), se recomendó colocarlos inmediatamente antes del sufijo (la partícula que indica la presencia del grupo funcional) (but-1-eno). De ahora en adelante deberá ser capaz de reconocer estas dos formas de nomenclatura, ya que las dos son muy utilizadas. En esta sección, se utilizará la nomenclatura nueva de la IUPAC. A lo largo de este libro, se utilizará la nueva localización del número siempre que ello ayude a clarificar un nombre.

Un compuesto con dos dobles enlaces es un **dieno**; un **trieno** tiene tres dobles enlaces, y un **tetraeno** cuatro. Los números se utilizan para especificar las localizaciones de los dobles enlaces.

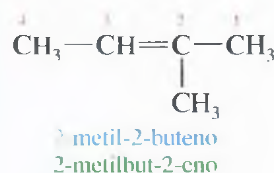


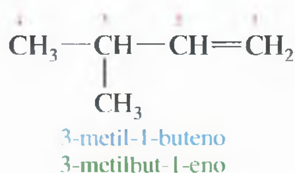


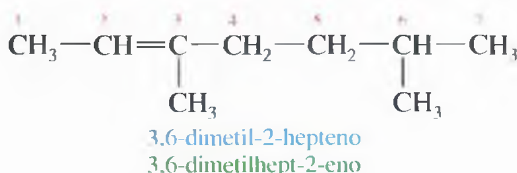


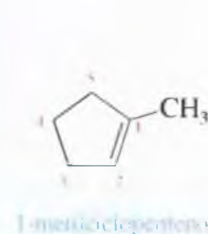
1,3,5,7-ciclooctatetraeno
cicloocta-1,3,5,7-tetraeno

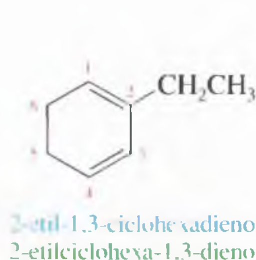
Cada grupo alquilo unido a la cadena principal se nombra con el número que lo localiza; no obstante, observe que el doble enlace tiene preferencia en la numeración.



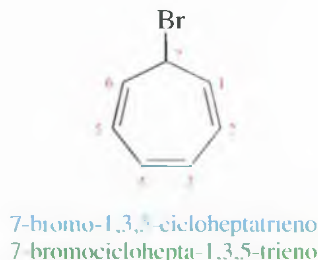




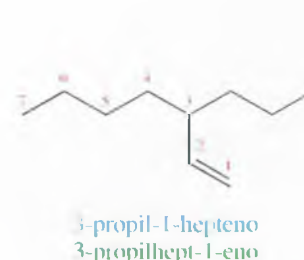




2-etil-1,3-ciclohexadieno
2-etilciclohexa-1,3-dieno



7-bromo-1,3,5-cicloheptatrieno
7-bromociclohepta-1,3,5-trieno

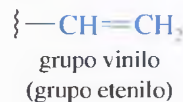


3-propil-1-hepteno
3-propilhept-1-eno

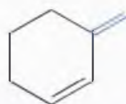
Alquenos como sustituyentes Cuando los alquenos se nombran como sustituyentes se denominan *grupos alquenilos*. Se pueden nombrar sistemáticamente (etenil, propenil, etc.) o por nombres comunes. Los sustituyentes más frecuentes son los grupos vinilo, alilo, metileno y fenilo. El grupo fenilo (Ph) es diferente de los otros porque es aromático (*véase* Capítulo 16) y no experimenta las reacciones características de los alquenos.

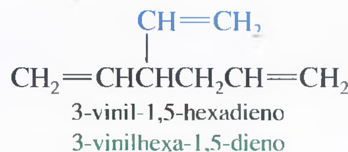


grupo metilideno



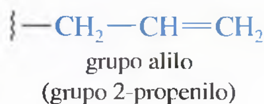
grupo vinilo
(grupo etenilo)


3-metilidenciclohexeno

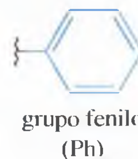


3-vinil-1,5-hexadieno
3-vinilhexa-1,5-dieno

Los polienos antifúngicos son un grupo de sustancias con una región no polar que consiste en grupos de 4 a 7 enlaces sencillos y dobles alternados; se insertan en las membranas de las células de los hongos causando la ruptura y muerte de las células.

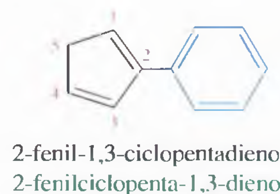


grupo alilo
(grupo 2-propenilo)

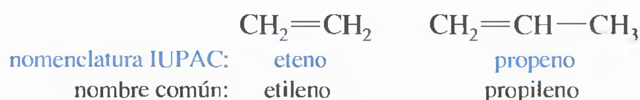

grupo fenilo
(Ph)



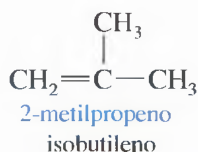
cloruro de alilo
(3-cloropropeno)


2-fenil-1,3-ciclopentadieno
2-fenilciclopenta-1,3-dieno

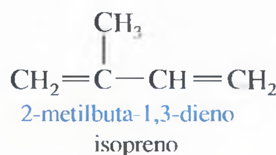
Nombres comunes La mayoría de los alquenos se nombran convencionalmente por el sistema IUPAC, pero los nombres comunes a veces se utilizan para los compuestos más simples.



	$CH_2=CH_2$	$CH_2=CH—CH_3$
nomenclatura IUPAC:	eteno	propeno
nombre común:	etileno	propileno



2-metilpropeno
isobutileno



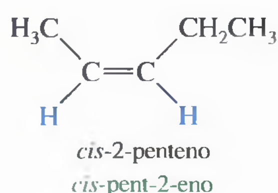
2-metilbuta-1,3-dieno
isopreno


etenilbenceno
estireno

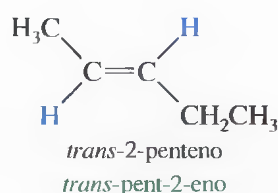
7.5 Nomenclatura de los isómeros *cis-trans*

7.5A Nomenclatura *cis-trans*

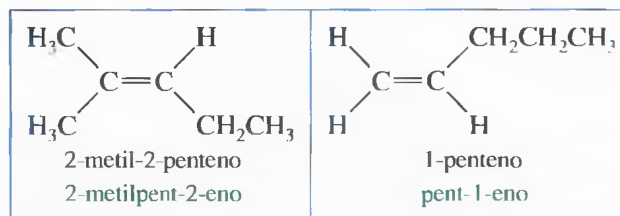
En los Capítulos 2 y 5 se vio lo rígido y carente de rotación que es el doble enlace carbono-carbono, lo que da lugar a **isomería *cis-trans***, también llamada **isomería geométrica**. Si dos grupos iguales enlazados a los carbonos del doble enlace están al mismo lado del enlace, el alqueno es el isómero ***cis***. Si los grupos iguales están a los lados opuestos del enlace, el alqueno es ***trans***. No todos los alquenos son capaces de mostrar isomería *cis-trans*. Si uno de los dos carbonos del doble enlace va unido a dos grupos idénticos, la molécula no puede tener formas *cis* y *trans*. Los ejemplos siguientes son algunos alquenos *cis* y *trans*, y algunos alquenos que no pueden tener isomería *cis-trans*.



cis-2-penteno
cis-pent-2-eno



trans-2-penteno
trans-pent-2-eno

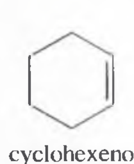


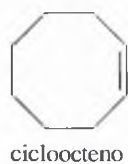
2-metil-2-penteno
2-metilpent-2-eno

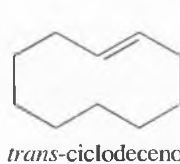
1-penteno
pent-1-eno

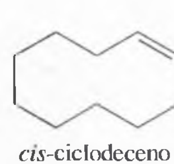
(ni *cis* ni *trans*)

Los cicloalcanos *trans* son inestables a menos que el anillo sea lo suficientemente grande (como mínimo de ocho átomos de carbono) para que acomode el doble enlace en disposición *trans* (Sección 7.7D); por lo tanto, todos los cicloalcanos son *cis* a menos que sean específicamente nombrados como *trans*. La palabra *cis* raramente se utiliza con los cicloalcanos, excepto para distinguir en un cicloalcano grande el isómero *cis* del *trans*.


cyclohexeno

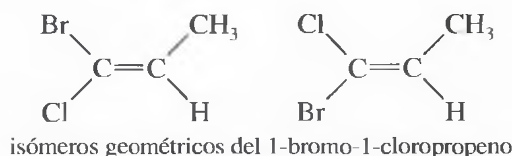

ciclooctenо


trans-ciclodeceno


cis-ciclodeceno

7.5B Nomenclatura *E-Z*

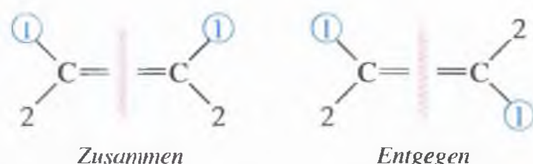
La nomenclatura *cis-trans* para los isómeros geométricos a veces falla, ya que da un nombre ambiguo; por ejemplo, los isómeros del 1-bromo-1-cloropropeno no son claramente *cis* o *trans*, ya que no es obvio a qué sustituyentes se refieren como *cis* o *trans*.



isómeros geométricos del 1-bromo-1-cloropropeno

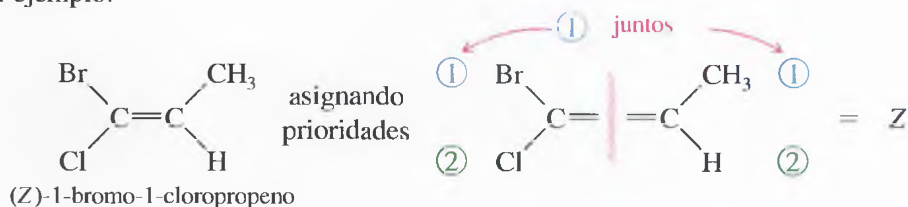
Para solucionar este problema, se utiliza el **sistema *E-Z*** de nomenclatura para los isómeros geométricos en alquenos. El sistema *E-Z* sigue el convenio de Cahn-Ingold-Prelog para los átomos de carbono asimétricos (Sección 5.3) y asigna una única configuración *E* o *Z* a cualquier doble enlace que pueda presentar isomería geométrica.

Para nombrar un alqueno por el sistema *E-Z*, se separa mentalmente el doble enlace en dos partes. Recuerde cómo se utilizaban las reglas de Cahn-Ingold-Prelog (p. 175) para asignar prioridades a los grupos de un átomo de carbono asimétrico para poder nombrarlo como (*R*) o (*S*). Considere cada extremo del doble enlace por separado y utilice las mismas reglas para asignar la primera y la segunda prioridad a los dos grupos sustituyentes de cada extremo. Si los dos grupos con la primera prioridad están *juntos*, es decir, del mismo lado del doble enlace, el isómero es **Z**, de la palabra alemana *Zusammen*, «juntos o del mismo lado»; si los dos grupos con la primera prioridad están en lados opuestos del doble enlace, el isómero es ***E***, de la palabra alemana *Entgegen*, «opuestos».



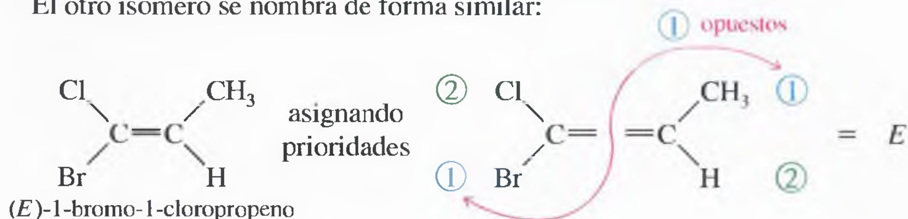
Zusammen   *Entgegen*

Por ejemplo:



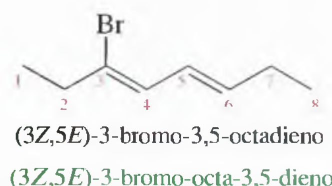
(Z)-1-bromo-1-cloropropeno

El otro isómero se nombra de forma similar:



(E)-1-bromo-1-cloropropeno

Si el alqueno tiene más de un doble enlace, debe ser especificada la estereoquímica de cada doble enlace. El siguiente compuesto se nombra correctamente como (3*Z*,5*E*)-3-bromo-3,5-octadieno:



(3Z,5*E*)-3-bromo-3,5-octadieno

(3*Z*,5*E*)-3-bromo-octa-3,5-dieno

La utilización de la nomenclatura *E-Z* (en lugar de *cis-trans*) es la opción actual, imprescindible cuando un doble enlace no es con claridad *cis* o *trans*. Para la mayor parte de los dobles enlaces trisustituidos y tetrasustituidos es más claro utilizar la nomenclatura *E* y *Z* que *cis* y *trans*.

RESUMEN Reglas para nombrar los alquenos

Las reglas siguientes resumen el sistema de la IUPAC para nombrar alquenos.

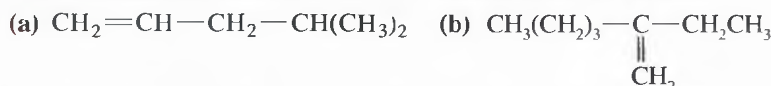
1. Seleccione la cadena más larga o el anillo más largo que contenga el *mayor número posible de dobles enlaces* y nómbrela añadiendo el sufijo *-eno*. Si hay dos dobles enlaces el sufijo es *-dieno*; para tres, *-trieno*. y así sucesivamente.
2. Numere la cadena desde el extremo más próximo a los dobles enlaces. Numere un anillo de forma que el doble enlace esté entre los carbonos 1 y 2. Para nombrar, coloque los números que localizan los dobles enlaces justo antes del nombre de la cadena (nomenclatura antigua) o justo antes del sufijo *-eno, -dieno*, etc. (nuevo sistema).
3. Nombre los grupos sustituyentes como en los alcanos, indicando su localización por el número del carbono de la cadena principal al que va enlazado. El grupo etenilo y el propenilo generalmente se denominan grupo *vinilo* y grupo *alilo*, respectivamente.
4. Para los compuestos con isomería geométrica, añada el prefijo apropiado: *cis-*, *trans-* o *E-*, *Z-*. Los cicloalquenos, mientras no se explicite lo contrario, son *cis*.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

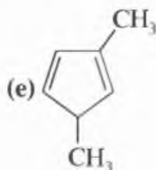
Para ver si un compuesto puede tener isómeros *cis* y *trans*, represente la estructura y vuélvala a representar con los grupos invertidos en un extremo del doble enlace. Observe si hay alguna diferencia entre las dos representaciones.

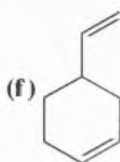
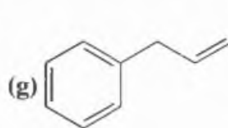
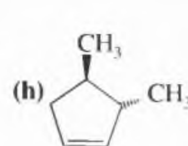
PROBLEMA 7.5

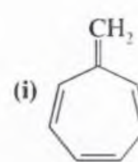
Dé la nomenclatura sistemática (IUPAC) de los siguientes alquenos:





(e) 

(f) 
(g) 
(h) 

(i) 

PROBLEMA 7.6

(1) Determine cuál de los siguientes compuestos muestra isomería *cis-trans*.
(2) Represente y nombre los isómeros *cis* y *trans*, en el caso de que los haya.

(a) 3-hexeno **(b)** 1,3-butadieno **(c)** 2,4-hexadieno
(d) 3-metilpent-2-eno **(e)** 2,3-dimetilpent-2-eno **(f)** ciclopenteno

PROBLEMA 7.7

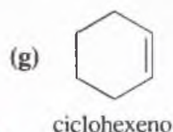
Cada uno de los siguientes nombres es incorrecto. Represente la estructura del nombre incorrecto (o una estructura coherente si el nombre es ambiguo) y diga el nombre correcto de esas estructuras.

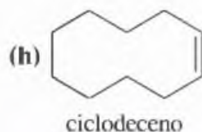
(a) *cis*-2,3-dimetil-2-penteno **(b)** 3-vinilhex-4-eno
(c) 2-metilciclopenteno **(d)** 6-clorociclohexadieno
(e) 3,4-dimetilciclohexeno **(f)** *cis*-2,5-dibromo-3-etilpent-2-eno

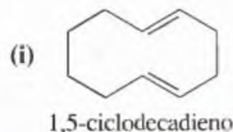
PROBLEMA 7.8

Algunos de los ejemplos siguientes pueden tener isomería geométrica y otros no. Para aquellos que la tengan, represente los isómeros geométricos y asigne el nombre completo utilizando el sistema *E-Z*.

(a) 3-bromo-2-cloro-2-penteno **(b)** 3-etilhexa-2,4-dieno
(c) 3-bromo-2-metil-2-buteno **(d)** 1,3-pentadieno
(e) 4-*terc*-butil-5-metil-4-octeno **(f)** 3,7-dicloroocta-2,5-dieno

(g) 

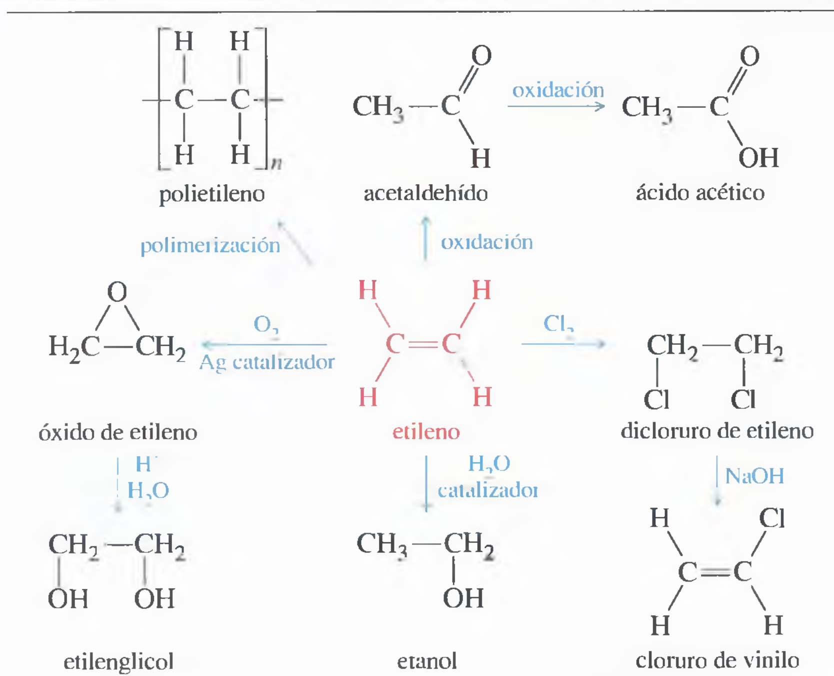
(h) 

(i) 

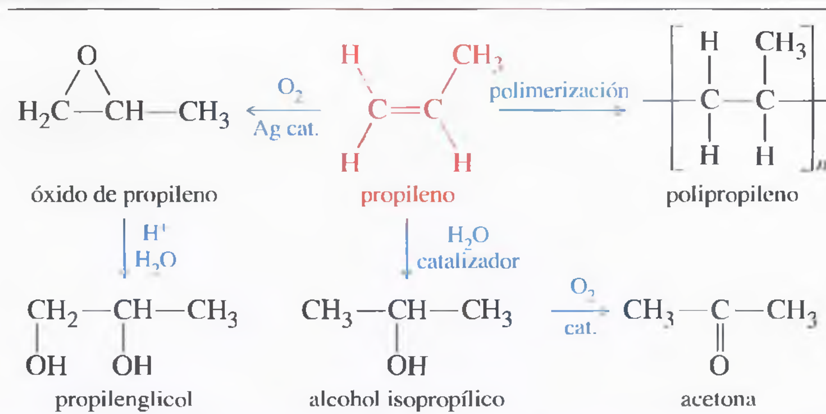
7.6 Importancia comercial de los alquenos

Debido a que el doble enlace carbono-carbono se convierte fácilmente en otros grupos funcionales, los alquenos son intermedios importantes para la síntesis de polímeros, productos farmacéuticos, pesticidas y otros productos químicos importantes. El etileno es el compuesto orgánico que más se produce, alrededor de 72 millones de TM por año en todo el mundo.

La mayor parte de este etileno se polimeriza para obtener unos 40 millones de TM de polietileno por año. El etileno restante se utiliza para sintetizar una amplia variedad de compuestos orgánicos, incluyendo el etanol, ácido acético, etilenglicol y cloruro de vinilo (Figura 7.3).



◀ Figura 7.3
El etileno y el propileno son las sustancias orgánicas de mayor volumen industrial; pueden ser usados para sintetizar una amplia variedad de compuestos útiles.
(continúa en la página siguiente)

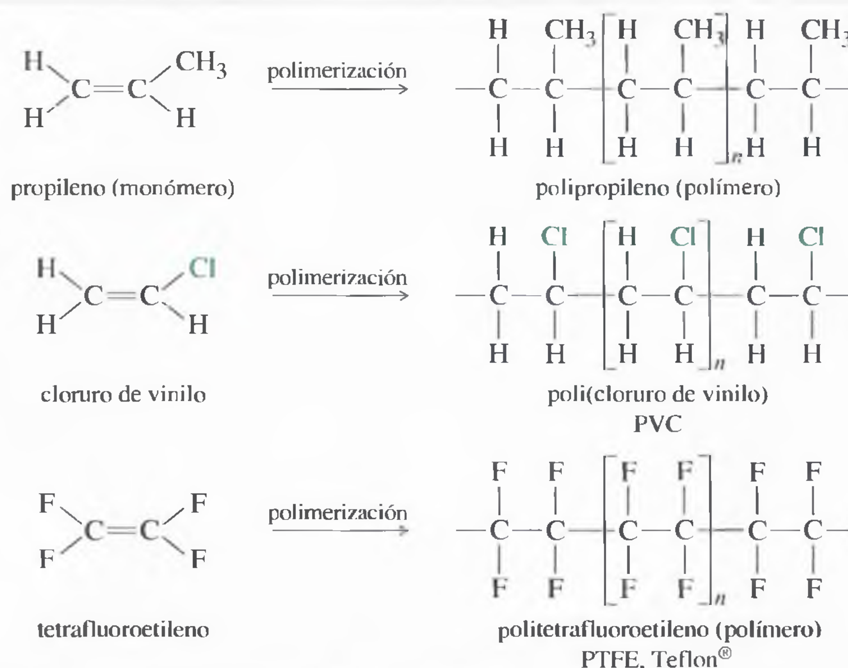


▶ **Figura 7.3 *(continuación)***

El etileno también sirve como hormona para las plantas, acelerando el proceso de maduración de la fruta; por ejemplo, los tomates se cosechan y se almacenan verdes, y se someten a una atmósfera que contiene etileno para conseguir que maduren y se vuelvan rojos antes de ponerlos a la venta. De propileno se producen unos 40 millones de TM por año en todo el mundo, de los cuales parte se utilizan para fabricar unos 18 millones de TM de polipropileno, y el resto se utiliza para obtener propilenglicol, acetona, alcohol isopropílico y otros productos orgánicos importantes.

Esta planta de Tokuyama, en Japón, pasa etano rápidamente sobre un catalizador caliente. Los productos son etileno e hidrógeno.

El mayor uso de los alquenos se da en la producción de polímeros, que se utilizan para la obtención de productos de gran consumo, como zapatos, bolsas de plástico, parachoques y muchos más. Un **polímero** (del griego, *poly*, «muchos», y *meros*, «partes») es una molécula de gran masa molecular formada por la unión de muchos **monómeros** (del griego, *mono*, «uno»). Muchos polímeros comunes se obtienen mediante polimerización de alquenos. Un alqueno monómero se puede **polimerizar** mediante una cadena de reacciones donde las moléculas adicionales de alqueno se van añadiendo al final de la cadena del polímero creciente. Como estos polímeros se forman mediante la adición de muchas unidades de alqueno individuales, se conocen como **polímeros de adición**. Las **poliolefinas** son polímeros formados a partir de alquenos monofuncionales (un solo grupo funcional) tales como el etileno y el propileno. La Figura 7.4 muestra algunos polímeros de adición obtenidos a partir de alquenos simples y haloalquenos. Las reacciones de polimerización se estudiarán en los Capítulos 8 y 26.



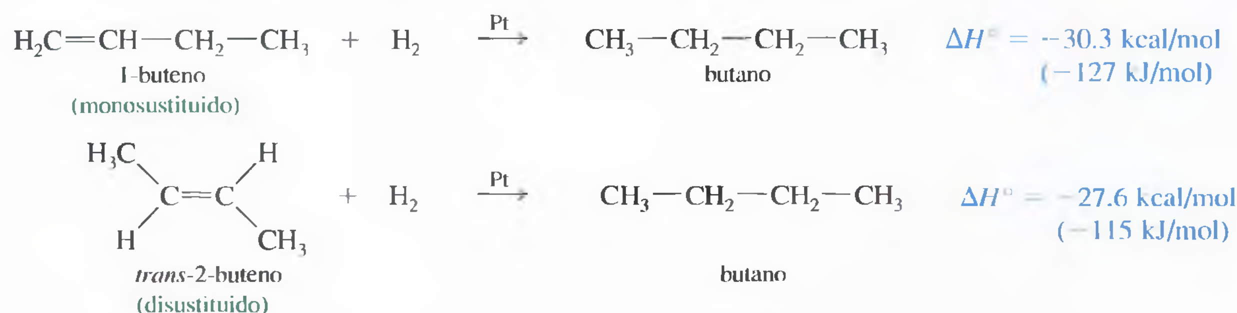
▶ **Figura 7.4**
Los alquenos se polimerizan para formar polímeros de adición. Muchos polímeros comunes se producen de esta forma.

7.7 Estabilidad de los alquenos

Cuando se obtienen alquenos, con frecuencia se encuentra que el producto mayoritario es el alqueno más estable. Además, en muchas reacciones se produce reordenamiento a isómeros más estables; por lo tanto, se necesita saber cómo depende la estabilidad de un alqueno de su estructura. La estabilidad se puede comparar convirtiendo distintos compuestos a productos comunes y comparando la cantidad de calor que han absorbido. Una posibilidad sería medir los calores de combustión para transformar los alquenos en CO_2 y H_2O. Sin embargo, los calores de combustión son elevados (varios cientos de calorías por mol) y medir pequeñas diferencias en números grandes es complicado; en su lugar, las energías de los alquenos se suelen comparar midiendo el **calor de hidrogenación**: calor absorbido ($\Delta H°$) durante la hidrogenación catalítica. Los calores de hidrogenación pueden ser medidos fácilmente, igual que los calores de combustión, pero como son valores más pequeños, proporcionan diferencias de energía con menor grado de error.

7.7A Calores de hidrogenación

Cuando se trata un alqueno con hidrógeno en presencia de platino como catalizador, el hidrógeno se adiciona al doble enlace, convirtiendo el alqueno en un alcano. La hidrogenación es ligeramente exotérmica, desprendiendo entre 20 y 30 kcal (80 a 120 kJ) por mol de hidrógeno consumido. Considérese la hidrogenación del 1-buteno y del *trans*-2-buteno:

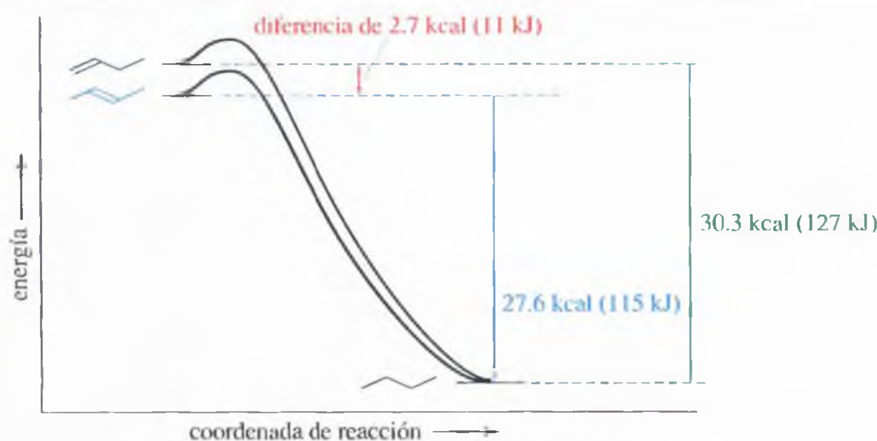


La Figura 7.5 muestra estos calores de hidrogenación en un diagrama de energía de reacción. La diferencia entre las estabilidades del 1-buteno y del *trans*-2-buteno es la diferencia entre sus calores de hidrogenación; el *trans*-2-buteno es más estable en:

$$30.3 \text{ kcal/mol} - 27.6 \text{ kcal/mol} = 2.7 \text{ kcal/mol (11 kJ/mol)}$$

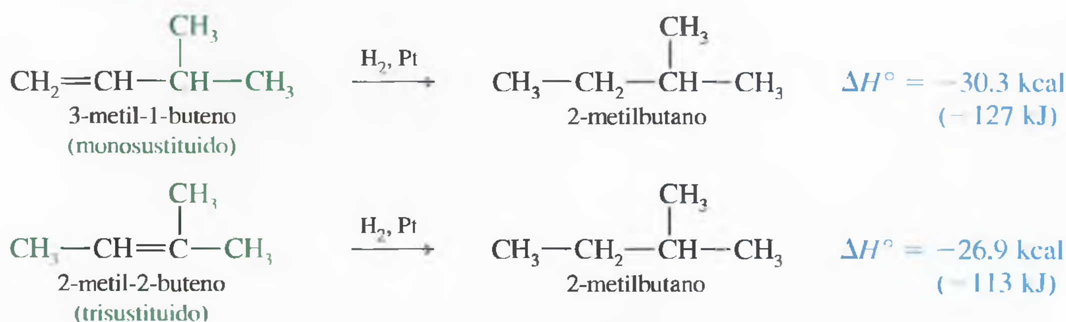
7.7B Influencia de los sustituyentes

Una diferencia de estabilidad de 2.7 kcal/mol es característica de un alqueno monosustituido (1-buteno) y de un alqueno *trans*-disustituido (*trans*-2-buteno). En las ecuaciones siguientes, se compara el doble enlace monosustituido del 3-metil-1-buteno con el

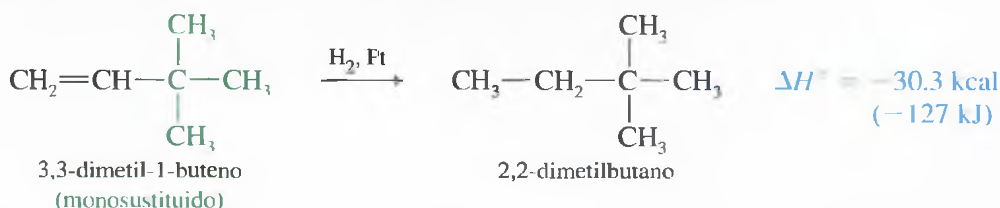


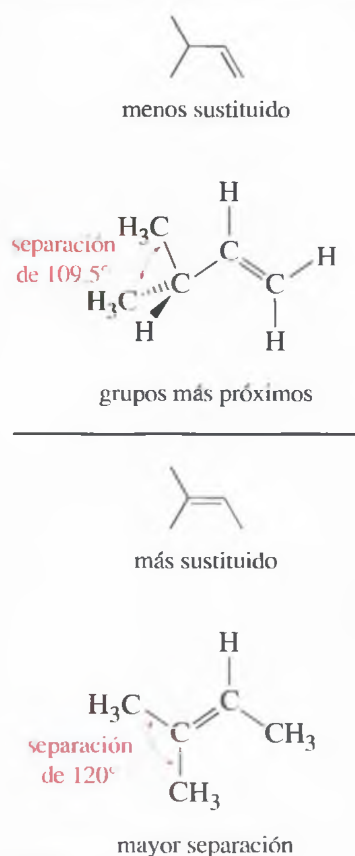
◀ **Figura 7.5**
El *trans*-2-buteno es más estable que el 1-buteno en 2.7 kcal/mol (11 kJ/mol).

doble enlace trisustituido del 2-metil-2-buteno; el alqueno trisustituido es más estable en 3.4 kcal/mol (14 kJ/mol).



Para que sea correcto por completo, se deberían comparar los calores de hidrogenación sólo en compuestos que den lugar al mismo alcano, como el 3-metil-1-buteno y el 2-metil-2-buteno. La mayoría de los alquenos con sustituyentes parecidos dan calores de hidrogenación similares; por ejemplo, el 3,3-dimetil-1-buteno (abajo) se hidrogena para obtener un alqueno diferente al que se obtiene en la hidrogenación del 3-metil-1-buteno o del 1-buteno (arriba). Estos tres alquenos trisustituidos tienen calores de hidrogenación similares porque los alquenos que se forman tienen energías parecidas; de hecho, el calor de hidrogenación es una medida de la energía contenida en el enlace π.





▲ Figura 7.6
El isómero con el doble enlace más sustituido tiene mayor separación angular entre los grupos alquilo voluminosos.

En la práctica, se pueden utilizar calores de hidrogenación para comparar las estabilidades de diferentes alquenos cuando se hidrogenan para obtener alcanos de energías similares. La mayoría de los alcanos lineales y los cicloalcanos no tensionados tienen energías parecidas, por lo que se puede utilizar esta aproximación. La Tabla 7.1 muestra los calores de hidrogenación de una serie de alquenos con sustituciones diferentes. Los compuestos están colocados por orden decreciente de sus calores de hidrogenación, esto es, desde los dobles enlaces menos estables hasta los más estables. Observe que los valores son similares para los alquenos con sustitución parecida.

Los dobles enlaces más estables son los que van enlazados a más grupos alquilo; por ejemplo, la hidrogenación del etileno (sin enlace a grupos alquilo) libera 32.8 kcal/mol, mientras que la del propeno y 1-penteno (un grupo alquilo cada uno) desprende 30.1 kcal/mol. Los dobles enlaces con dos grupos alquilo se hidrogenan desprendiendo aproximadamente 28 kcal/mol. Cuando hay tres o cuatro sustituyentes, el doble enlace es más estable; por ejemplo, el 2-metil-2-buteno (trisustituido, 26.9 kcal/mol) y el 2,3-dimetil-2-buteno (tetrasustituido, 26.6 kcal/mol).

Los valores de la Tabla 7.1 confirman la **regla de Saytzeff (regla de Zaitsev)**:

Cuanto más sustituido esté un doble enlace, más estable suele ser.

En otras palabras, los grupos alquilo unidos a los carbonos de los dobles enlaces estabilizan el alqueno.

Probablemente el hecho de que los grupos alquilo estabilicen los dobles enlaces dependa de dos factores que se analizan a continuación: por una parte, los grupos alquilo son donantes de electrones, lo que contribuye a la densidad electrónica del enlace pi; por otra parte, los sustituyentes voluminosos como los grupos alquilo están situados lo más lejos que es posible. En un alcano, están separados por un ángulo de enlace tetraédrico de unos 109.5°, mientras que en los dobles enlaces esta separación aumenta hasta unos 120°. En general, los grupos alquilo están más separados cuando el doble enlace está más sustituido. Este efecto estérico se ilustra en la Figura 7.6 mediante dos **isómeros de posición del doble enlace** (isómeros que sólo difieren en la posición del doble enlace). El isómero con el doble enlace monosustituido separa los grupos alquilo sólo 109.5°, mientras que el doble enlace trisustituido los separa alrededor de 120°.

TABLA 7.1 Calores molares de hidrogenación de alquenos

Nombre	Estructura	Calor molar de hidrogenación ($-\Delta H°$) kcal	kJ	Estructura general
eteno (etileno)	$H_2C{=}CH_2$	32.8	137 }	no sustituido
propeno (propileno)	$CH_3{-}CH{=}CH_2$	30.1	126	monosustituido $R{-}CH{=}CH_2$
1-buteno	$CH_3{-}CH_2{-}CH{=}CH_2$	30.3	127	
1-penteno	$CH_3{-}CH_2{-}CH_2{-}CH{=}CH_2$	30.1	126	
1-hexeno	$CH_3{-}(CH_2)_3{-}CH{=}CH_2$	30.1	126	
3-metil-1-buteno	$(CH_3)_2CH{-}CH{=}CH_2$	30.3	127	
3,3-dimetil-1-buteno	$(CH_3)_3C{-}CH{=}CH_2$	30.3	127	
cis-2-buteno	CH_3 CH_3 C=C H H	28.6	120	disustituido (*cis*) R R C=C H H
cis-2-penteno	$CH_3{-}CH_2$ CH_3 C=C H H	28.6	120	
2-metilpropeno (isobutileno)	$(CH_3)_2C{=}CH_2$	28.0	117	disustituido (geminal) R C=CH_2 R
2-metil-1-buteno	$CH_3{-}CH_2{-}C({-}CH_3){=}CH_2$	28.5	119	
2,3-dimetil-1-buteno	$(CH_3)_2CH{-}C({-}CH_3){=}CH_2$	28.0	117	
trans-2-buteno	CH_3 H C=C H CH_3	27.6	116	disustituido (*trans*) R H C=C H R
trans-2-penteno	$CH_3{-}CH_2$ H C=C H CH_3	27.6	116	
2-metil-2-buteno	$CH_3{-}C({-}CH_3){=}CH{-}CH_3$	26.9	113 }	trisustituido $R_2C{=}CHR$
2,3-dimetil-2-buteno	$(CH_3)_2C{=}C(CH_3)_2$	26.6	111 }	tetrasustituido $R_2C{=}CR_2$

Nota: un calor de hidrogenación más bajo corresponde a una energía interna más baja y a una mayor estabilidad del alqueno.

PROBLEMA 7.9

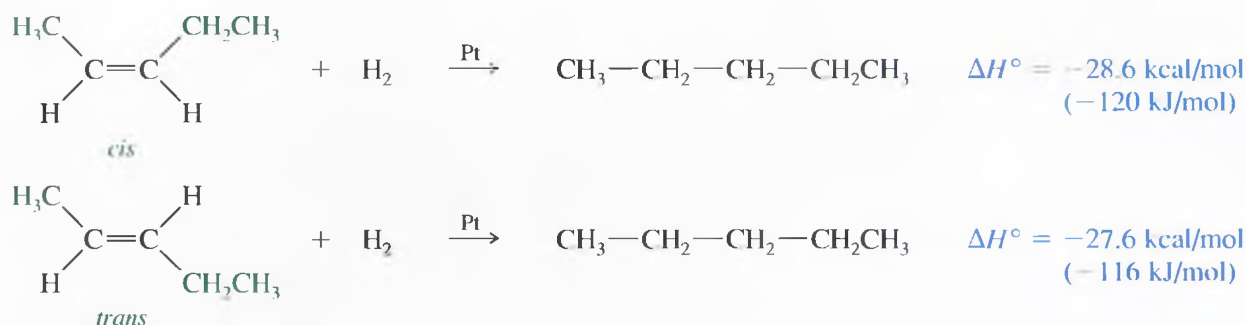
Utilice los datos de la Tabla 7.1 para determinar la diferencia de energía entre el 2,3-dimetil-1-buteno y el 2,3-dimetil-2-buteno. ¿Cuál de estos dos isómeros con doble enlace es más estable?

SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

Las reacciones de hidrogenación siempre son exotérmicas. Cuanto mayor es la cantidad de calor desprendido, menos estable es el alqueno.

7.7C Diferencias de energía en isómeros *cis-trans*

Los calores de hidrogenación de la Tabla 7.1 muestran que los isómeros *trans* generalmente son más estables que los correspondientes isómeros *cis*. Esta tendencia parece razonable ya que los sustituyentes alquilo están más separados en los isómeros *trans* que en los *cis*. La mayor estabilidad de los isómeros *trans* es evidente en los 2-pentenos, que muestran una diferencia de 1.0 kcal (4 kJ) entre los isómeros *cis* y *trans*.



Una diferencia de 1 kcal/mol entre los isómeros *cis* y *trans* es característica en los alquenos disustituidos. La Figura 7.7 resume las estabilidades relativas de los alquenos, comparándolas con el etileno, el menos estable de los alquenos sencillos.

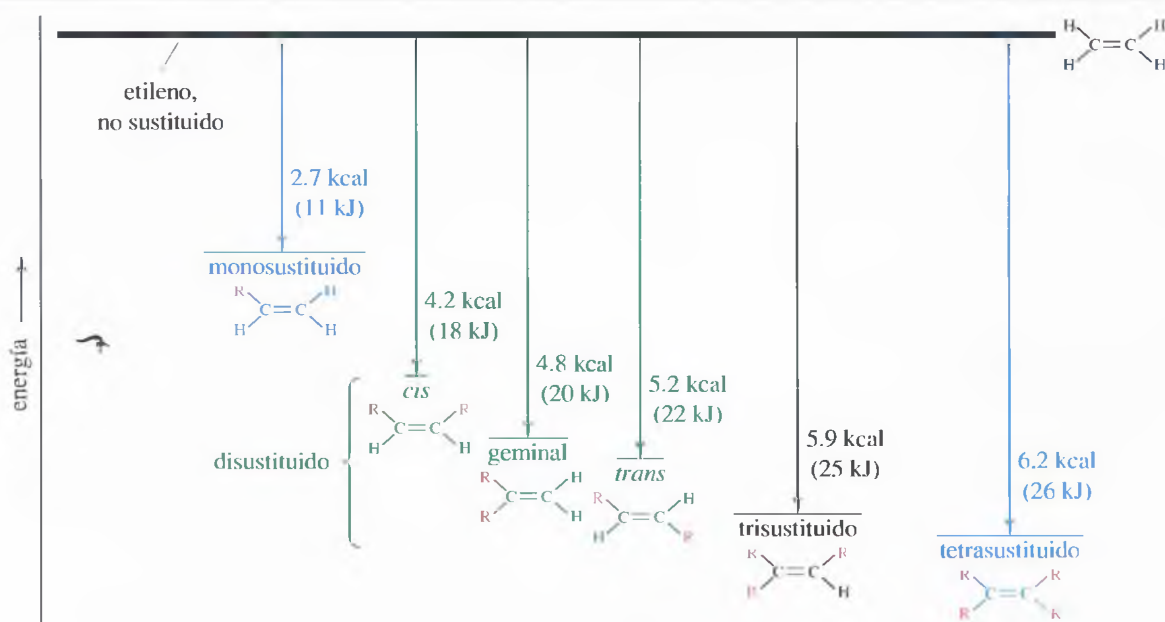
PROBLEMA 7.10

Diga qué miembro de cada par es más estable y en cuántas kcal/mol o kJ/mol.

(a) *Cis, cis* 2,4-hexadieno o *trans, trans*-2,4-hexadieno.
(b) 2-metil-1-buteno o 3-metil-1-buteno.
(c) 2-metil-1-buteno o 2-metil-2-buteno.
(d) 2,3-dimetil-1-buteno o 2,3-dimetil-2-buteno.

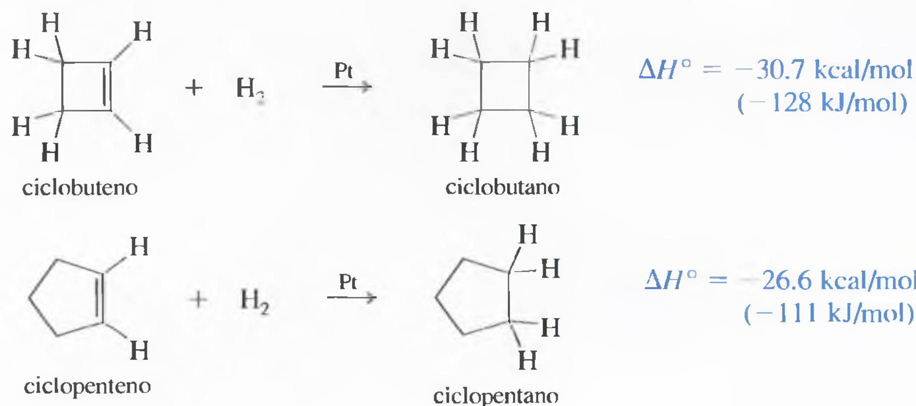
7.7D Estabilidad de los cicloalquenos

La mayoría de los cicloalquenos reacciona como los alquenos acíclicos (no cíclicos). La presencia de un anillo hace que la diferencia sea mayor sólo si hay tensión de anillo, bien porque el anillo sea pequeño o porque haya una disposición *trans* en un doble enlace. Los anillos de cinco miembros o mayores pueden tener dobles enlaces con facilidad, estos cicloalquenos reaccionan de forma parecida a los alquenos de cadena lineal: sin embargo, los anillos de tres y cuatro miembros muestran una gran tensión de anillo.



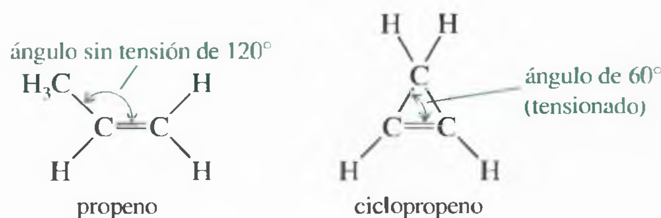
▲ Figura 7.7
Energías relativas de los enlaces π comparadas con el etileno (los números son aproximados).

Ciclobuteno El ciclobuteno tiene un calor de hidrogenación de −30.7 kcal/mol (−128 kJ/mol), comparado con −26.6 kcal/mol (111 kJ/mol) del ciclopenteno.

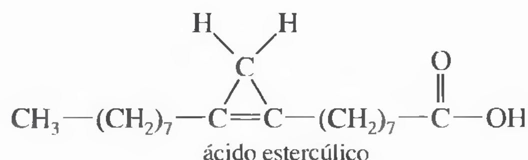


El doble enlace en el ciclobuteno incrementa en unas 4 kcal/mol la tensión de anillo propia del ciclobutano ya que es un anillo pequeño. Los ángulos de 90° que hay en el ciclobuteno son menores que los que corresponden a los orbitales híbridos sp^2 (normalmente de 120°) y menores que los de los híbridos sp^3 (normalmente de 109.5°). La tensión de anillo extra en el ciclobuteno hace que el doble enlace sea más reactivo.

Ciclopropeno El ciclopropeno tiene ángulos de enlace de unos 60°, lo que comprime los ángulos del doble enlace carbono-carbono que generalmente son de 120°. El doble enlace en el ciclopropeno está muy tensionado.



Muchos químicos creían que el ciclopropeno no se podría obtener nunca, ya que el ciclo se abriría rápidamente debido a la gran tensión de anillo; sin embargo, el ciclopropeno se sintetizó y pudo ser almacenado en frío. Los ciclopropenos se consideraban muy extraños, compuestos muy inusuales. Los químicos que trabajaban con productos naturales se sorprendieron cuando encontraron que el aceite de semillas de *Sterculia foelida*, un árbol tropical, contenía *ácido estercúlico*, un ácido carboxílico con un anillo de ciclopropeno.

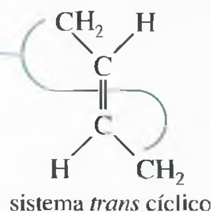


ácido estercúlico

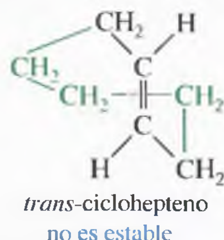
El ácido estercúlico es un potente inhibidor de varias desaturasas, que son los enzimas responsables de la formación de los dobles enlaces en los ácidos de cadena larga que se usan como combustible, como componentes de membrana y de otras moléculas de interés biológico. Consecuentemente, los aceites vegetales que contienen ácido estercúlico, para su uso industrial, deben ser hidrogenados o procesados a temperaturas altas para reducir o destruir el anillo de ciclopropeno.

Cicloalquenos *trans* Otra diferencia entre los alquenos cíclicos y acíclicos es la relación entre los isómeros *cis* y *trans*. En los alquenos acíclicos, los isómeros *trans* generalmente son más estables, pero los isómeros *trans* de los cicloalquenos pequeños son raros y los que tienen anillos de menos de ocho átomos de carbono son inestables a temperatura ambiente. El problema para la obtención de cicloalquenos *trans* se debe a la geometría de la posición *trans* en un doble enlace. Los dos grupos alquilo en posición *trans* en un doble enlace están tan separados que se necesitan varios átomos de carbono para completar el anillo.

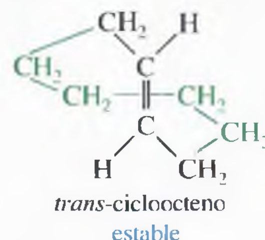
Intente construir un modelo de *trans*-ciclohexeno, teniendo cuidado en que la gran tensión de anillo no rompa los enlaces. El *trans*-ciclohexeno está demasiado tensionado para poder aislarlo, mientras que el *trans*-ciclohepteno se puede aislar a bajas temperaturas. El *trans*-cicloocteno es estable a temperatura ambiente, a pesar de que el isómero *cis* es más estable.



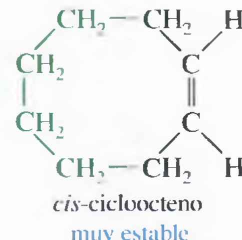
sistema *trans* cíclico



trans-ciclohepteno
no es estable

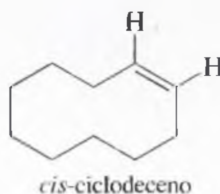


trans-cicloocteno
estable

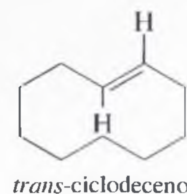


cis-cicloocteno
muy estable

Cuando un cicloalqueno contiene al menos diez o más átomos de carbono, puede alojar fácilmente dobles enlaces con posiciones *trans*. Para el ciclodeceno y los cicloalcanos de más carbonos, el isómero *trans* es casi tan estable como el isómero *cis*.



cis-ciclodeceno



trans-ciclodeceno

7.7E Regla de Bredt

Se ha visto que un cicloalqueno *trans* no es estable a menos que tenga ocho carbonos en el anillo como mínimo. Una ampliación interesante de este principio es la **regla de Bredt**.

REGLA DE BREDT: un compuesto bicíclico con puente no puede tener un doble enlace en la posición cabeza de puente a menos que uno de los ciclos contenga como mínimo ocho átomos de carbono.

Veamos qué quiere decir exactamente la regla de Bredt. Un compuesto **bicíclico** es aquel que contiene dos anillos. Los **átomos de carbono cabezas de puente** forman parte de los dos anillos, con tres uniones que los conectan. Un compuesto **bicíclico puenteado** al menos tiene un átomo de carbono en dos de las tres uniones entre los carbonos cabeza de puente. En los ejemplos siguientes, los átomos de carbono cabeza de puente están rodeados de un círculo rojo.



decalina
compuesto bicíclico fusionado



norbornano
compuesto bicíclico puenteado

Si hay un doble enlace en el carbono cabeza de puente de un sistema bicíclico puenteado, uno de los dos anillos contiene un doble enlace *cis* y el otro debe contener un doble enlace *trans*. Por ejemplo, las siguientes estructuras muestran que el norbornano contiene un anillo de cinco miembros y un anillo de seis miembros. Si hay un doble enlace en el átomo de carbono cabeza de puente, el anillo de cinco miembros contiene un doble enlace *cis* y el de seis miembros un doble enlace *trans*; esta disposición inestable se conoce como «violación de la regla de Bredt». Si el anillo más grande contiene al menos

ocho átomos de carbono, podrá contener un doble enlace *trans* y el doble enlace cabeza de puente será estable.

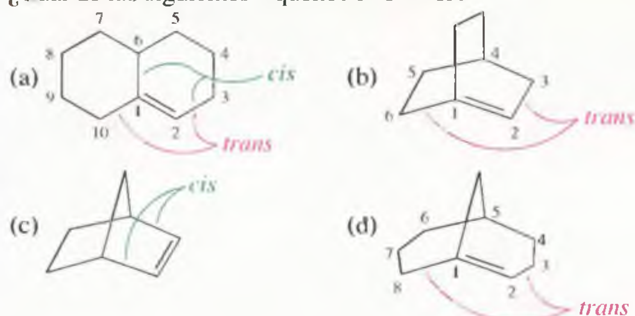


violación de la regla de Bredt

estable: *trans* en un anillo de ocho miembros

PROBLEMA RESUELTO 7.2

¿Cuál de los siguientes alquenos es estable?



SOLUCIÓN

El compuesto (a) es estable. A pesar de que el doble enlace está en un carbono cabeza de puente, es un sistema bicíclico puenteado; el enlace doble *trans* está en un anillo de diez miembros. El compuesto (b) es una violación de la regla de Bredt y no es estable: el anillo más grande contiene seis átomos de carbono y el doble enlace *trans* no puede ser estable en esta posición cabeza de puente.

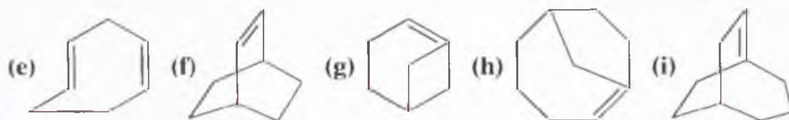
El compuesto (c) (norborneno) es estable: el enlace doble (*cis*) no está en un carbono cabeza de puente.

El compuesto (d) es estable. A pesar de que el enlace doble está en un carbono cabeza de puente de un sistema bicíclico puenteado, hay un anillo de ocho miembros para poder alojar el enlace doble *trans*.

PROBLEMA 7.11

Explique por qué cada uno de los siguientes alquenos es estable o inestable.

(a) 1,2-dimetilciclobuteno
(b) *trans*-1,2-dimetilciclobuteno
(c) *trans*-3,4-dimetilciclobuteno
(d) *trans*-1,2-dimetilciclodeceno



7.8 Propiedades físicas de los alquenos

7.8A Puntos de ebullición y densidades

La mayoría de las propiedades físicas de los alquenos son similares a las de los correspondientes alcanos; por ejemplo, los puntos de ebullición del 1-buteno, *cis*-2-buteno, *trans*-2-buteno y *n*-butano son todos próximos a 0°C; igual que los alcanos, los alquenos tienen densidades de alrededor de 0.6 o 0.7 g/cm^3. Los puntos de ebullición y densidades de algunos alquenos representativos se recogen en la Tabla 7.2. La tabla muestra que los puntos de ebullición de los alquenos aumentan ligeramente al aumentar la masa molecular. Como en los alcanos, el incremento de ramificaciones aumenta la volatilidad y disminuye los puntos de ebullición; por ejemplo, el 2-metilpropeno (isobutileno) tiene un punto de ebullición de −7°C, que es más bajo que el punto de ebullición de cualquiera de los butenos lineales.

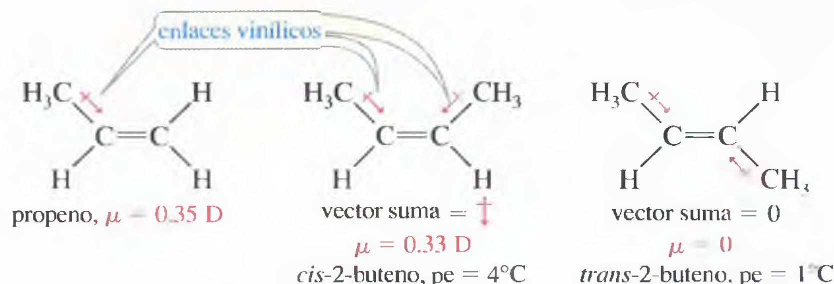
TABLA 7.2 Propiedades físicas de algunos alquenos representativos

Nombre	Estructura	Carbonos	Punto de ebullición (°C)	Densidad (g/cm³)
eteno (etileno)	$CH_2{=}CH_2$	2	−104	0.57[2]
propeno (propileno)	$CH_3CH{=}CH_2$	3	−47	0.52
2-metilpropeno (isobutileno)	$(CH_3)_2C{=}CH_2$	4	−7	0.59
1-buteno	$CH_3CH_2CH{=}CH_2$	4	−6	0.59
trans-2-buteno	H_3C, H / C=C / H, CH_3	4	1	0.60
cis-2-buteno	H_3C, CH_3 / C=C / H, H	4	4	0.62
3-metil-1-buteno	$(CH_3)_2CH{-}CH{=}CH_2$	5	25	0.65
1-penteno	$CH_3CH_2CH_2{-}CH{=}CH_2$	5	30	0.64
trans-2-penteno	H_3C, H / C=C / H, CH_2CH_3	5	36	0.65
cis-2-penteno	H_3C, CH_2CH_3 / C=C / H, H	5	37	0.66
2-metil-2-buteno	$(CH_3)_2C{=}CH{-}CH_3$	5	39	0.66
1-hexeno	$CH_3(CH_2)_3{-}CH{=}CH_2$	6	64	0.68
2,3-dimetil-2-buteno	$(CH_3)_2C{=}C(CH_3)_2$	6	73	0.71
1-hepteno	$CH_3(CH_2)_4{-}CH{=}CH_2$	7	93	0.70
1-octeno	$CH_3(CH_2)_5{-}CH{=}CH_2$	8	122	0.72
1-noneno	$CH_3(CH_2)_6{-}CH{=}CH_2$	9	146	0.73
1-deceno	$CH_3(CH_2)_7{-}CH{=}CH_2$	10	171	0.74

7.8B Polaridad

Como los alcanos, los alquenos son relativamente apolares. Son insolubles en agua pero solubles en disolventes apolares como el hexano, la gasolina, disolventes halogenados y éteres. Sin embargo, los alquenos tienden a ser ligeramente más polares que los alcanos por dos razones: los electrones del enlace pi son más polarizables (contribuyendo a momentos dipolares instantáneos) y los enlaces vinílicos tienden a ser ligeramente polares (contribuyendo a un momento dipolar permanente).

Los grupos alquilo son ligeramente donantes de electrones hacia el doble enlace, ayudando a estabilizarlo. Esta ligera donación polariza el enlace vinílico, con una pequeña carga positiva parcial en el grupo alquilo y una pequeña carga negativa en el doble enlace de los átomos de carbono; por ejemplo, el propeno tiene un momento dipolar pequeño de 0.35 D.



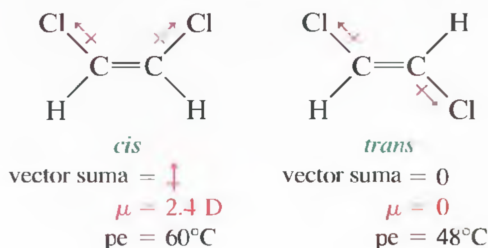
En un alqueno disustituido *cis*, el vector suma de los dos momentos dipolares está dirigido perpendicularmente al doble enlace. En un alqueno disustituido *trans*, los dos momentos dipolares parciales tienden a cancelarse uno a otro. Si un alqueno es disustituido *trans* simétri-

[2] *Nota de los traductores:* el valor de la densidad del etileno a −104°C es de 0.5678 g/cm³ según el *Handbook of Chemistry and Physics*, D. R. Side, Editor, 83.ª edición, New York, 2002.

camente, el momento dipolar es cero. Por ejemplo, el *cis*-2-buteno tiene un momento dipolar distinto de cero, mientras que el *trans*-2-buteno no tiene un momento dipolar apreciable.

Las moléculas con momentos dipolares permanentes experimentan atracciones dipolo-dipolo, mientras que las que no tienen momentos dipolares permanentes sólo sufren atracciones de van der Waals. El *cis*- y el *trans*-2-buteno experimentan atracciones de van der Waals similares, pero sólo el isómero *cis* sufre atracciones dipolo-dipolo. Debido al aumento de las atracciones intermoleculares, el *cis*-2-buteno se ha de calentar a una temperatura ligeramente más alta (4°C frente a 1°C) antes de que comience la ebullición.

La influencia de la polaridad de enlace es incluso más pronunciada en los 1,2-dicloroetenos, con sus enlaces carbono-cloro fuertemente polares. El isómero *cis* tiene un momento dipolar mayor (2.4 D), lo que hace que el punto de ebullición sea 12°C más alto que el de su isómero *trans*, con momento dipolar cero.



PROBLEMA 7.12

Para cada par de compuestos, prediga el que tiene el punto de ebullición más alto. ¿Qué compuestos tienen momentos dipolares nulos?

(a) *Cis*-1,2-dicloroeteno o *cis*-1,2-dibromoeteno.
(b) *Cis*- o *trans*-2,3-dicloro-2-buteno.
(c) Ciclohexeno o 1,2-diclorociclohexeno.

7.9 Síntesis de alquenos mediante eliminación de haluros de alquilo

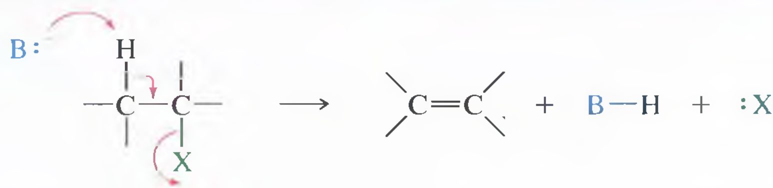
La **deshidrohalogenación** es la eliminación de un hidrógeno y un halógeno de un haluro de alquilo para formar un alqueno. En las Secciones 6.17 a 6.21, se vio cómo la deshidrohalogenación podía transcurrir por un mecanismo E1 o E2. Generalmente la eliminación de segundo orden (E2) es mejor para los procesos sintéticos, ya que en la E1 se dan más reacciones colaterales que compiten.

7.9A Deshidrohalogenación por mecanismo E2

La eliminación de segundo orden es una buena reacción de síntesis, especialmente si el haluro de alquilo es un sustrato que difícilmente da reacciones S_N2. La deshidrohalogenación E2 tiene lugar en un solo paso, en el que una base fuerte abstrae un protón de un átomo de carbono cuando el grupo saliente (halógeno) abandona el carbono adyacente.

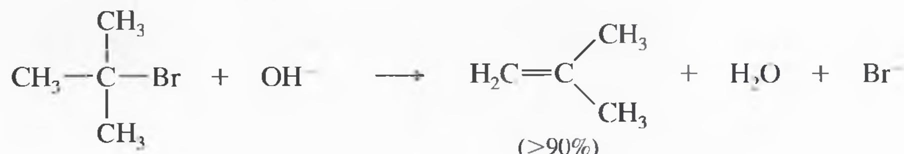
MECANISMO Deshidrohalogenación por mecanismo E2

La eliminación E2 tiene lugar mediante una reacción concertada en un solo paso.

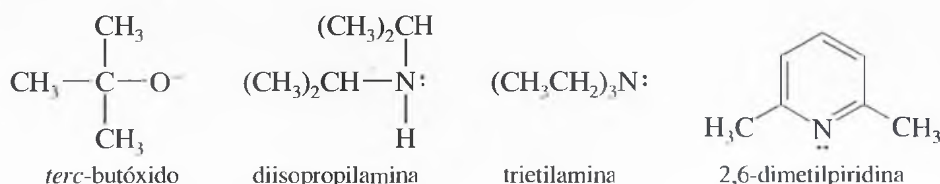


La deshidrohalogenación E2 proporciona rendimientos excelentes con haluros de alquilo secundarios y terciarios que son sustratos S_N2 pobres. Una base fuerte fuerza la eliminación de segundo orden (E2) mediante la abstracción de un protón. Las moléculas voluminosas dificultan la sustitución de segundo orden (S_N2), por lo que se obtiene un

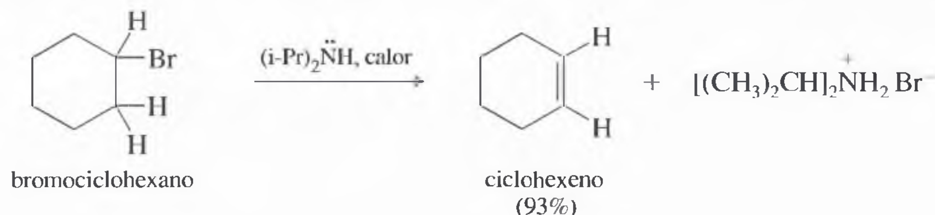
producto de eliminación prácticamente puro. Los haluros terciarios son los mejores sustratos E2, ya que son propensos a las reacciones de eliminación y no experimentan reacciones de sustitución S_N2.



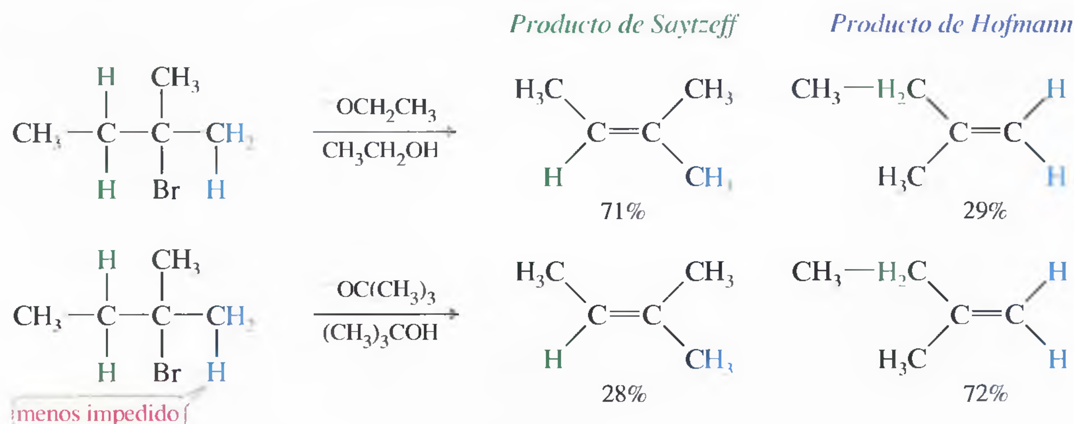
Utilización de bases voluminosas Si el sustrato es propenso a llevar a cabo reacciones de sustitución, una base voluminosa puede minimizar la cantidad de producto de sustitución. Los grupos alquilo grandes en una base voluminosa dificultan su aproximación para atacar a un átomo de carbono (sustitución), pero se puede abstraer un protón con facilidad (eliminación). Alguna de las bases fuertes voluminosas que se suelen utilizar frecuentemente para la eliminación son el ión *terc*-butóxido, la diisopropilamina, la trimetilamina y la 2,6-dimetilpiridina.



La deshidrohalogenación del bromociclohexano ilustra el uso de una base voluminosa para la eliminación. El bromociclohexano, un haluro de alquilo secundario, puede experimentar sustitución y eliminación. La eliminación (E2) está favorecida sobre la sustitución (S_N2) utilizando una base voluminosa como la diisopropilamina. La diisopropilamina es muy voluminosa para ser un buen nucleófilo, pero actúa como base fuerte para abstraer un protón.



Formación del producto de Hofmann Las bases voluminosas también pueden participar en deshidrohalogenaciones que no sigan la regla de Saytzeff. El impedimento estérico a menudo evita que una base voluminosa abstraiga un protón que dé lugar al alqueno más sustituido. En estos casos, abstrae un protón menos impedido, normalmente el que da lugar a la formación del alqueno menos sustituido, llamado **producto de Hofmann**. La siguiente reacción da lugar principalmente al **producto de Saytzeff** con el ión etóxido como base (relativamente poco impedido), pero mayoritariamente al **producto de Hofmann** cuando reacciona con el ión *terc*-butóxido voluminoso.



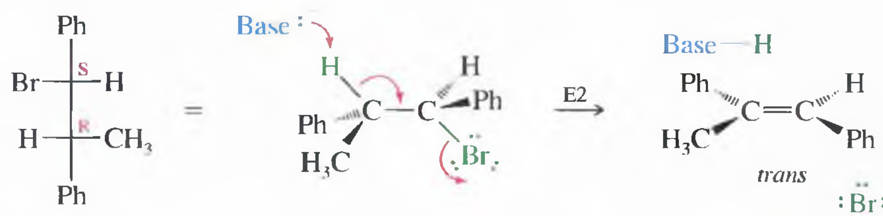
PROBLEMA 7.13

Para cada reacción, decida si es posible la sustitución o la eliminación (o ambas), y prediga qué productos se formarán. Señale los productos mayoritarios.

(a) 1-bromo-1-metilciclohexano + NaOH en acetona.
(b) 1-bromo-1-metilciclohexano + trietilamina. $(CH_3CH_2)_3N$:.
(c) clorociclohexano + $NaOCH_3$ en CH_3OH.
(d) clorociclohexano + $NaOC(CH_3)_3$ en $(CH_3)_3COH$.

7.9B Reacciones estereoespecíficas E2

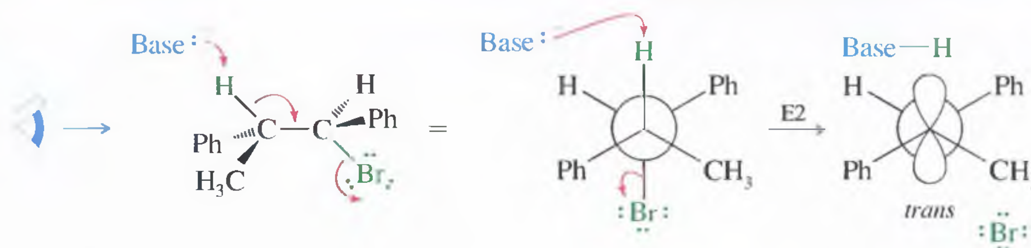
Igual que la reacción S_N2, la E2 es **estereoespecífica**: estereoisómeros diferentes del reactivo dan lugar a estereoisómeros diferentes del producto. La reacción E2 es estereoespecífica porque normalmente se produce a través de un estado de transición *anti* y coplanar. Cada diastereómero de un reactivo (haluro de alquilo) da lugar a un determinado diastereómero del producto (alqueno). En el Problema 6.38 se mostró por qué la eliminación E2 de un diastereómero del 1-bromo-1,2-difenilpropano sólo daba lugar a la obtención del isómero *trans* del alqueno.



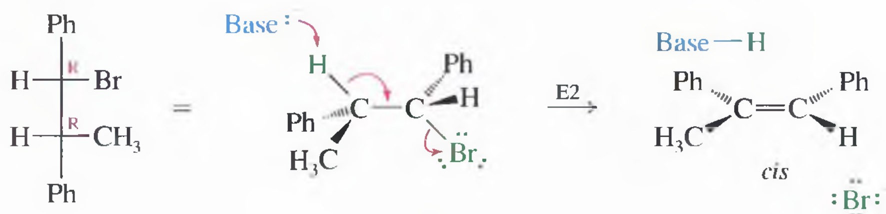
Si se mira esta reacción desde el extremo izquierdo de la molécula, se ve la disposición *anti* y coplanar del hidrógeno y del bromo.

MECANISMO Estereoquímica de la reacción E2

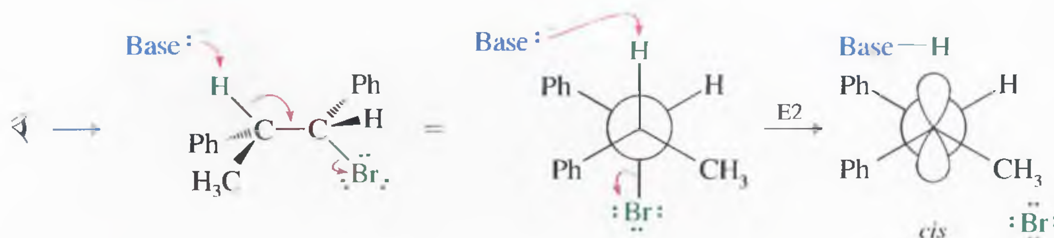
La mayoría de las reacciones E2 se producen a través de un estado de transición *anti* y coplanar.



La siguiente reacción muestra cómo la eliminación *anti*-coplanar del otro diastereómero sólo da lugar al isómero *cis* del producto. En efecto, los dos diastereómeros diferentes del reactivo dan lugar a dos diastereómeros diferentes de producto: resultado estereoespecífico.



Vista desde el extremo izquierdo de la molécula:



SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

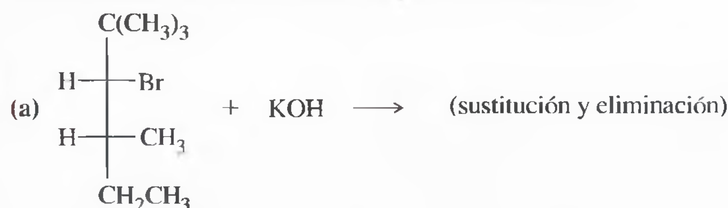
No intente memorizar todas las reacciones. Observe cada una de ellas y considere qué puede pasar. Utilice los modelos moleculares para las reacciones en las que esté implicada la estereoquímica.

PROBLEMA 7.14

Muestre que el otro enantiómero (*S*,*S*) del segundo diastereómero del 1-bromo-1,2-difenilpropano también experimenta eliminación E2 para obtener el diastereómero *cis* del producto (no espere que reactivos aquirales puedan discriminar enantiómeros).

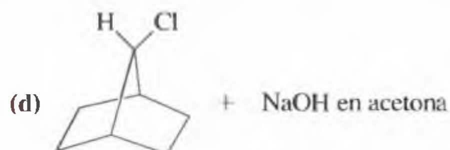
PROBLEMA 7.15

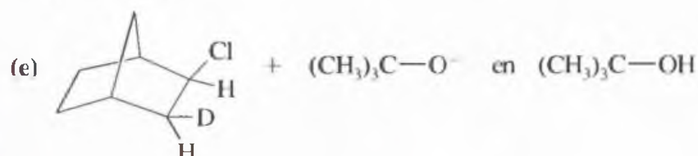
Construya modelos de los siguientes compuestos y prediga los productos que se forman cuando reaccionan con la base fuerte que consta en cada apartado.




(b) *meso*-1,2-dibromo-1,2-difeniletano + $(CH_3CH_2)_3N$:

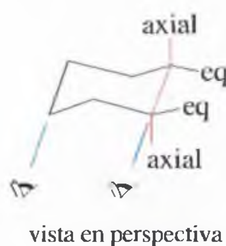

(c) (*d*,*l*)-1,2-dibromo-1,2-difeniletano + $(CH_3CH_2)_3N$:



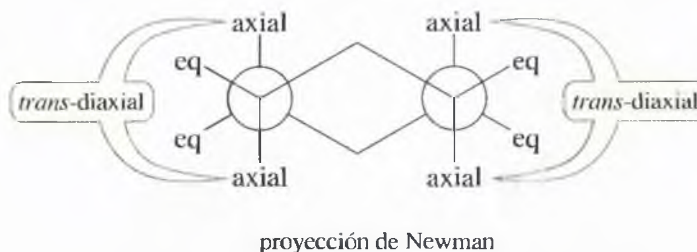


7.9C Reacciones E2 en sistemas de ciclohexano

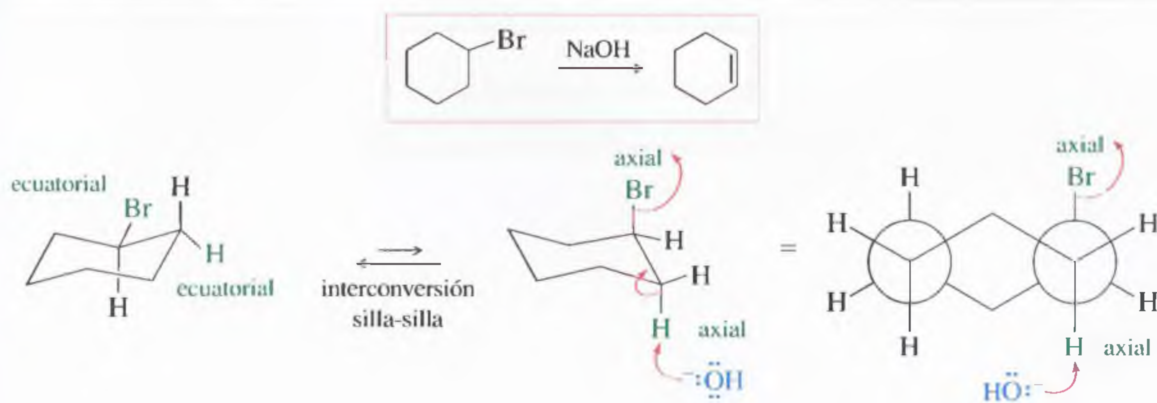
Casi todos los ciclohexanos son más estables en conformaciones de silla. En la conformación de silla, todos los enlaces carbono-carbono están alternados y cualquier par de átomos de carbono adyacentes tienen enlaces axiales en conformación *anti*-coplanar, orientación ideal para una reacción E2 (en la siguiente representación, los enlaces axiales están en la vertical). En los dos átomos de carbono adyacentes, uno tiene el enlace axial hacia arriba y el otro hacia abajo. Estos dos enlaces son *trans* uno respecto del otro y nos referiremos a su geometría como ***trans*-diaxial**.



vista en perspectiva



proyección de Newman



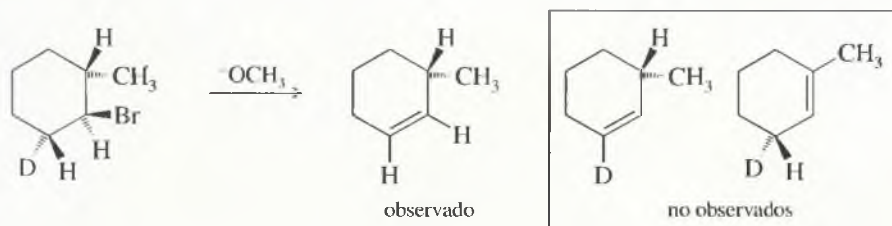
▲ **Figura 7.8**
La eliminación E2 del bromociclohexano requiere que el protón y el grupo saliente estén en posición *trans* y ambos sean axiales.

Una eliminación E2 puede transcurrir en su conformación de silla sólo si el protón y el grupo saliente pueden experimentar un reordenamiento *trans*-diaxial. La Figura 7.8 muestra la deshidrohalogenación del bromociclohexano. La molécula debe adoptar la conformación de silla con el átomo de bromo en disposición axial antes de que se produzca la eliminación.

(Debería construir modelos de las estructuras de los ejemplos y problemas siguientes para que los pueda entender con más facilidad.)

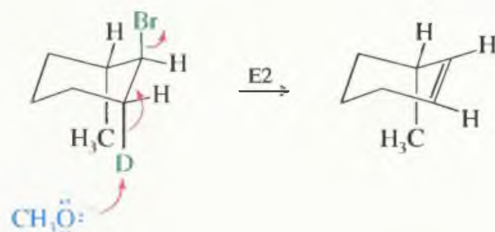
PROBLEMA RESUELTO 7.3

Explique por qué el 1-bromo-2-metilciclohexano deuterado siguiente experimenta deshidrohalogenación por un mecanismo E2, para obtener sólo el producto indicado. No se observan los otros dos alquenos.



SOLUCIÓN

En una eliminación E2, el átomo de hidrógeno y el grupo saliente deben estar en relación *trans*-diaxial. En este compuesto, sólo un átomo de hidrógeno —el deuterio— está en *trans* con respecto al átomo de bromo. Cuando el átomo de bromo es axial, el deuterio adyacente también es axial, dando lugar a un reordenamiento *trans*-diaxial.



PROBLEMA 7.16

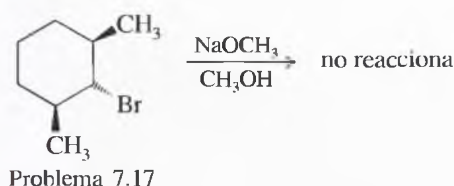
Prediga los productos de eliminación de las siguientes reacciones y señale los productos mayoritarios.

(a) *cis*-1-bromo-2-metilciclohexano + $NaOCH_3$ en CH_3OH.

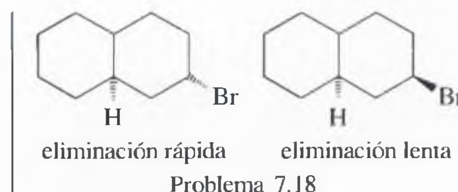
(b) *trans*-1-bromo-2-metilciclohexano + $NaOCH_3$ en CH_3OH.

PROBLEMA 7.17

Cuando el siguiente estereoisómero del 2-bromo-1,3-dimetilciclohexano se trata con metóxido de sodio, no se observa reacción E2. Explique por qué este compuesto no puede experimentar reacción E2 en la conformación de silla.



Problema 7.17



Problema 7.18

PROBLEMA 7.18

Arriba se muestran dos estereoisómeros de la bromodecalina. A pesar de que la diferencia entre los dos estereoisómeros parece mínima, uno de los isómeros experimenta eliminación con KOH mucho más deprisa que el otro.

(a) Prediga los productos de estas eliminaciones.

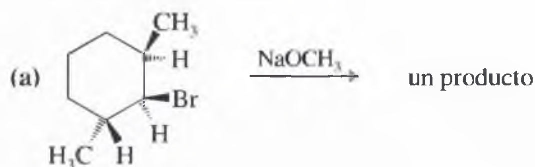
(b) Explique la gran diferencia que hay en la facilidad de eliminación.

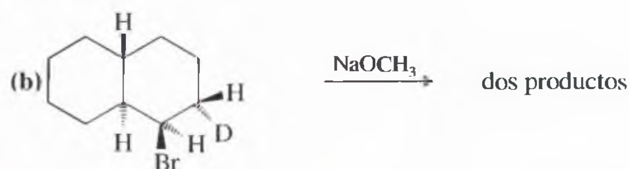
SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

Busque un hidrógeno *trans* con respecto al grupo saliente. A continuación observe si el hidrógeno y el grupo saliente pueden transformarse en diaxiales.

PROBLEMA 7.19

Formule el(los) producto(s) de eliminación E2 esperados para cada reacción. *Sugerencia:* utilice los modelos moleculares.

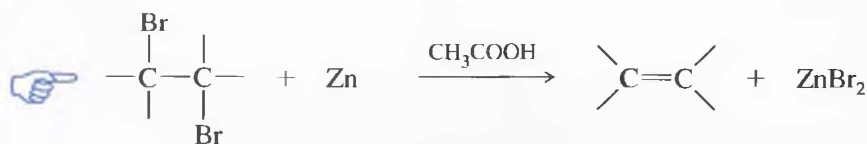




7.9D Deshalogenación de dibromuros vecinales

Los dibromuros vecinales (dos bromos en átomos de carbono adyacentes) se convierten en alquenos por reducción con ión yoduro o zinc en ácido acético. Esta **deshalogenación** no suele ser una reacción de síntesis importante, ya que el origen más probable de un dibromuro vecinal es la bromación de un alqueno (Sección 8.10). Esta reacción se discute junto con la deshidrohalogenación, ya que los mecanismos son similares.

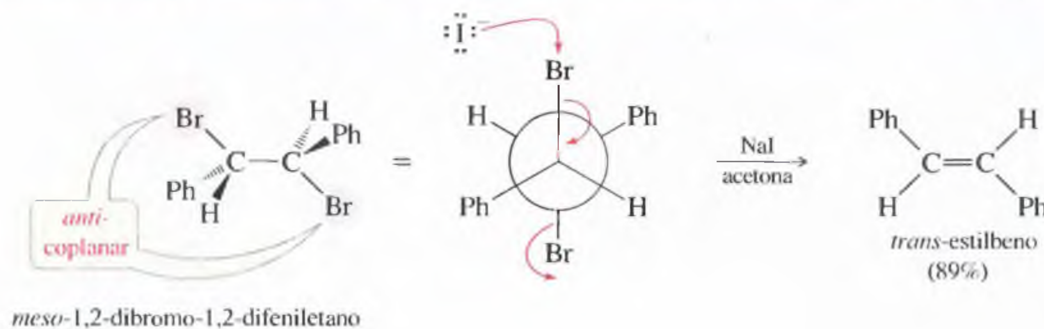




La deshalogenación formalmente es una reducción, ya que se elimina una molécula de Br_2 (agente oxidante). La reacción con yoduro tiene lugar por un mecanismo E2, con las mismas restricciones geométricas que la deshidrohalogenación E2. La eliminación generalmente transcurre a través de reordenamientos *anti*-coplanares, como se muestra en el ejemplo siguiente.

MECANISMO Desbromación E2 de un dibromuro vecinal

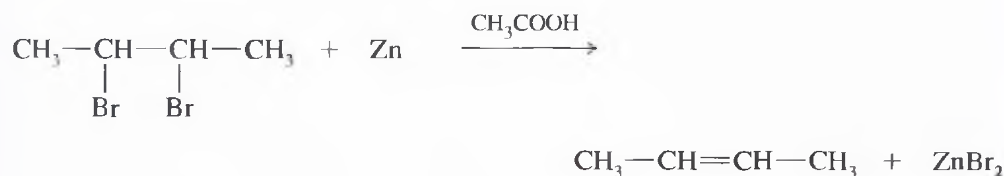
La desbromación E2 generalmente ocurre a través de un mecanismo concertado, estereoespecífico.



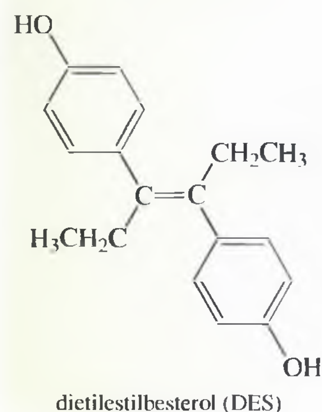
meso-1,2-dibromo-1,2-difeniletano

Utilice los modelos moleculares para demostrar que sólo el isómero *trans* del estilbeno se forma en este ejemplo por eliminación a través de un estado de transición *anti*-coplanar.

El zinc sirve como agente reductor en la deshalogenación con el reactivo zinc/ácido acético. La reacción es heterogénea (con dos fases: parte sólida y parte líquida) y la reducción se produce en la superficie del zinc metálico. El zinc pasa desde un estado de oxidación 0 hasta +2, formando $ZnBr_2$.



Un derivado del *trans*-estilbeno conocido como dietilestilbesterol o DES fue utilizado por las mujeres durante el embarazo para prevenir el aborto. El uso del DES se fue abandonando, ya que su estudio mostró que incrementaba el riesgo de cáncer cervical en las mujeres que lo tomaban.



dietilestilbesterol (DES)

PROBLEMA 7.20

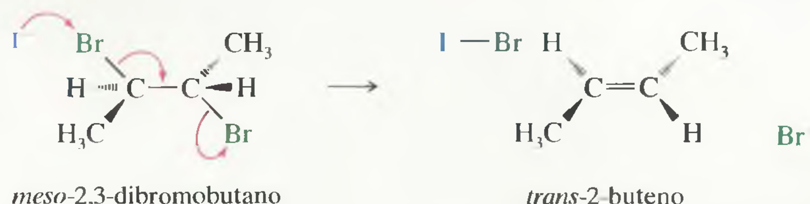
El ejemplo de arriba muestra el *meso*-1,2-dibromo-1,2-difeniletano reaccionando con ión yoduro para transformarse en *trans*-estilbeno. Muestre cómo el otro diastereómero de las sustancias de partida da lugar a un diastereómero diferente.

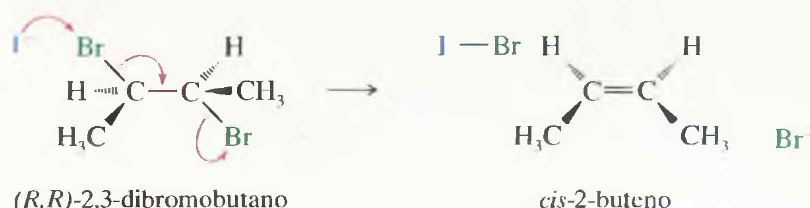
PROBLEMA RESUELTO 7.4

Muestre que la deshalogenación del 2,3-dibromobutano mediante ión yoduro es estereoespecífica, demostrando que los dos diastereómeros de los materiales de partida dan lugar a diastereómeros diferentes.

SOLUCIÓN

Rotando el *meso*-2,3-dibromobutano hasta adoptar una conformación donde los átomos de bromo están en disposición *anti* y son coplanares, se encuentra que el producto será el *trans*-2-buteno. Una conformación similar de cada uno de los enantiómeros del (±) diastereómero muestra que el producto será el *cis*-2-buteno. *Sugerencia:* utilice los modelos moleculares será de gran utilidad.





PROBLEMA 7.21

Trabaje el Problema resuelto 7.4 mostrando que la desbromación del (*R*,*R*)-2,3-dibromobutano da lugar al *cis*-2-buteno. Represente la misma reacción utilizando el otro enantiómero (*S*,*S*) y muestre que como producto se obtiene el mismo diastereómero.

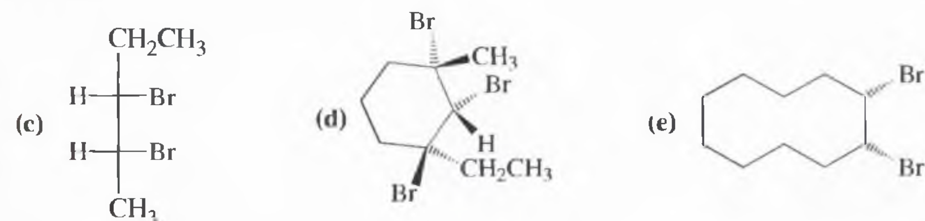
SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Construya un modelo de cada compuesto y dispóngalo en la conformación en que los grupos que han de ser eliminados estén en posición *anti* y coplanar. Las posiciones de los otros grupos estarán cerca de las posiciones que adoptarán en el alqueno (producto) que se obtenga.

PROBLEMA 7.22

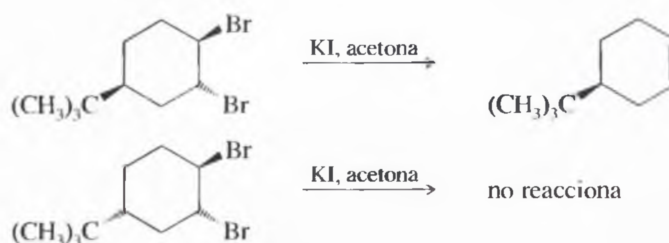
Prediga los productos de eliminación formados en la desbromación de los siguientes compuestos, con ión yoduro en acetona. Incluya la estereoquímica y diga el nombre correcto de cada producto.

(a) *trans*-1,2-dibromociclohexano
(b) (3*R*,4*R*)-3,4-dibromoheptano



PROBLEMA 7.23

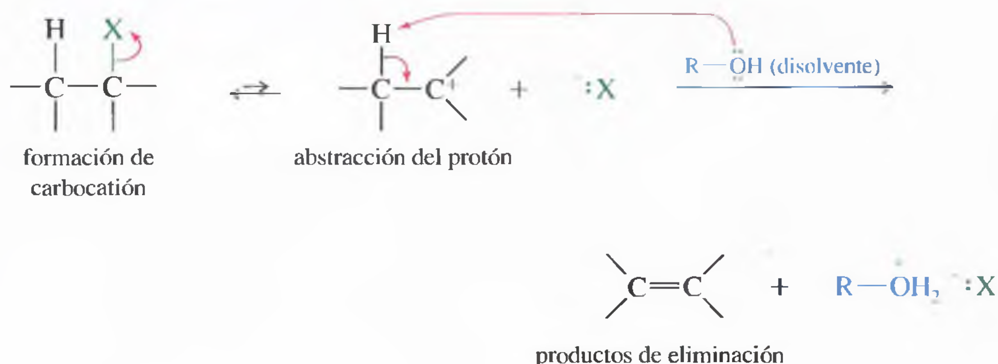
Los siguientes compuestos tienen distintas velocidades de desbromación. Uno reacciona bastante rápido y el otro parece que no reacciona. Explique esta gran diferencia entre las velocidades de reacción.



7.9E Deshidrohalogenación por un mecanismo E1

La deshidrohalogenación de primer orden generalmente tiene lugar en un buen disolvente ionizante (como el alcohol o el agua), sin un nucleófilo fuerte o base que fuerce la cinética de segundo orden. El sustrato generalmente es un haluro de alquilo secundario o terciario. La eliminación de primer orden requiere la ionización para formar un carbocatión y la pérdida de un protón por cesión a una base débil (generalmente el disolvente). La deshidrohalogenación generalmente va acompañada de sustitución S_N1, ya que el disolvente nucleofílico también puede atacar al carbocatión directamente y formar el producto de sustitución.

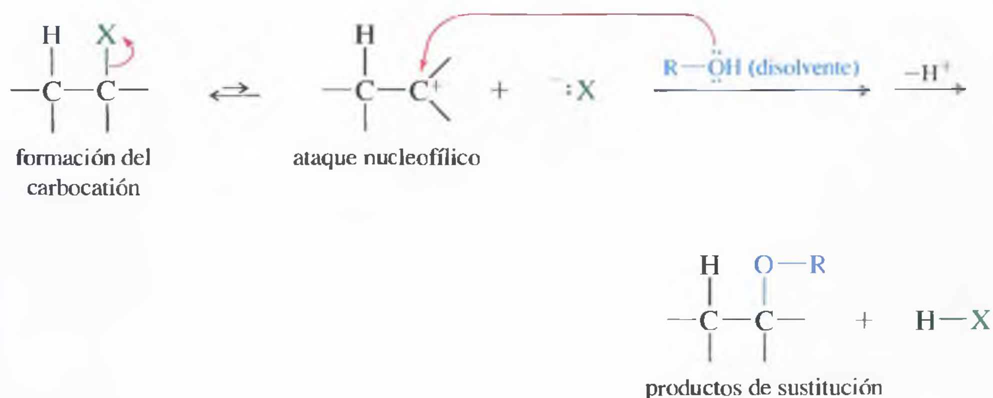
Eliminación por mecanismo E1



C=C + R—OH, :X

productos de eliminación

Acompañada por sustitución S_N1



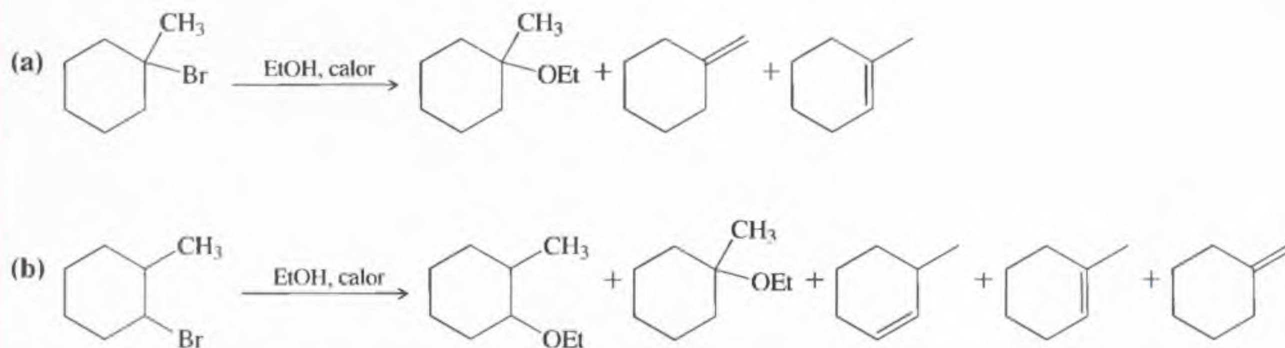
H O—R / —C—C— + H—X

productos de sustitución

Como en todas las reacciones que transcurren a través de carbocationes intermedios, las deshidrohalogenaciones E1 son propicias a los reordenamientos, como se muestra en el Problema 7.24.

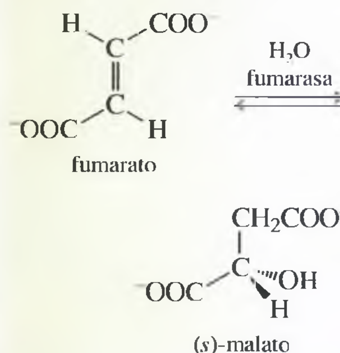
PROBLEMA 7.24

Proponga mecanismos para las reacciones siguientes:

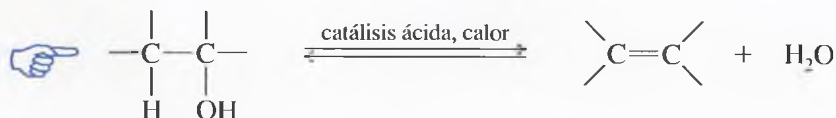


7.10 Síntesis de alquenos mediante deshidratación de alcoholes

Las reacciones de hidratación y deshidratación son comunes en muchos procesos biológicos. El enzima fumarasa cataliza la adición reversible del agua al doble enlace del fumarato para dar lugar a malato. En contraste con las duras condiciones que se utilizan en la reacción química, la reacción enzimática tiene lugar a pH neutro y a 37°C.

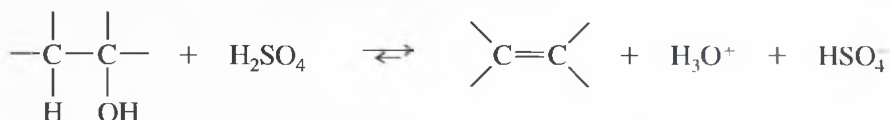


La **deshidratación** de los alcoholes es un método común de obtención de alquenos. La palabra *deshidratación* significa literalmente «pérdida de agua».



La deshidratación es reversible y en la mayoría de los casos la constante de equilibrio no es grande. De hecho, la reacción opuesta (hidratación) es un método para transformar los alquenos en alcoholes (*véase* Sección 8.4). La deshidratación puede ser forzada a completarse mediante la retirada de los productos de la reacción según se van formando. El alqueno tiene un punto de ebullición más bajo que el alcohol de partida, ya que el alcohol tiene enlaces de hidrógeno. Una destilación cuidadosamente controlada permite separar el alqueno del alcohol en la mezcla de reacción.

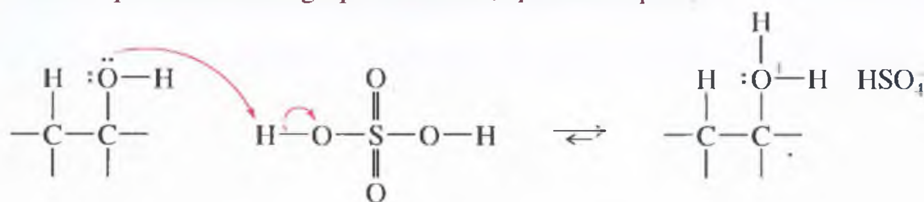
El ácido sulfúrico concentrado y/o el ácido fosfórico concentrado a menudo se utilizan como reactivos en la deshidratación, ya que estos ácidos actúan como catalizadores y como agentes deshidratantes. La hidratación de estos ácidos es muy exotérmica. La reacción global (utilizando ácido sulfúrico) es:



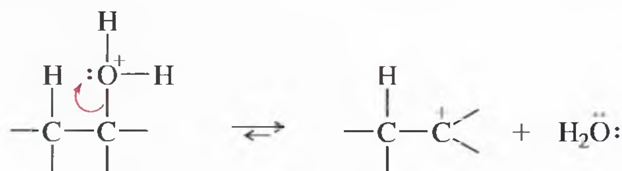
El mecanismo de deshidratación se parece al mecanismo E1 que se introdujo en el Capítulo 6. El grupo hidroxilo del alcohol es un grupo saliente pobre (OH^-), pero la protonación por el catalizador ácido lo convierte en un buen grupo saliente (H_2O). En el segundo paso, la pérdida de agua del alcohol protonado da lugar a un carbocatión. El carbocatión es un ácido muy fuerte: cualquier base débil como el agua o el HSO_4^- pueden abstraer el protón en el paso final para formar el alqueno.

MECANISMO CLAVE Deshidratación de un alcohol catalizada por ácidos

Paso 1: protonación del grupo hidroxilo (equilibrio rápido).



Paso 2: ionización (lento; limitante de la velocidad).



Paso 3: abstracción de protón (rápido).



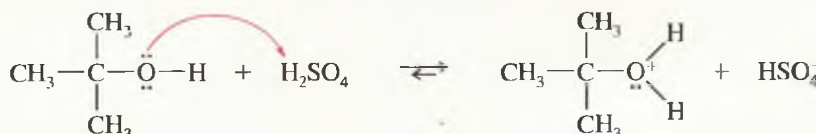
Como en otras reacciones E1, la deshidratación del alcohol sigue un orden de reactividad que refleja la estabilidad del carbocatión: los alcoholes terciarios reaccionan más rápidamente que los secundarios y los alcoholes primarios son los menos reactivos. En las deshidrataciones de los alcoholes, son frecuentes los reordenamientos de los carbocationes intermedios.

PROBLEMA RESUELTO 7.5

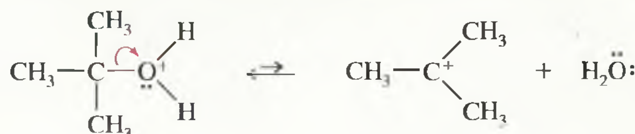
Proponga un mecanismo para la deshidratación del alcohol *terc*-butílico catalizada por ácido sulfúrico.

SOLUCIÓN

El primer paso es la protonación de grupo hidroxilo, que así se convierte en un buen grupo saliente.



El segundo paso es la ionización del alcohol protonado para formar un carbocatión.



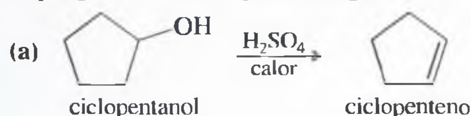
La abstracción de un protón completa el mecanismo.



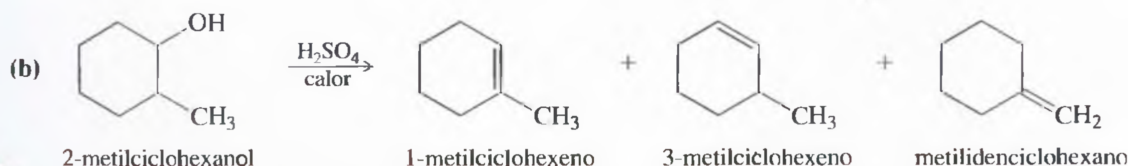
PROBLEMA 7.25

Proponga mecanismos para las siguientes reacciones:

(a)



(b)



SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

Las deshidrataciones de los alcoholes generalmente se producen a través de la eliminación E1 del alcohol protonado. La reactividad es:

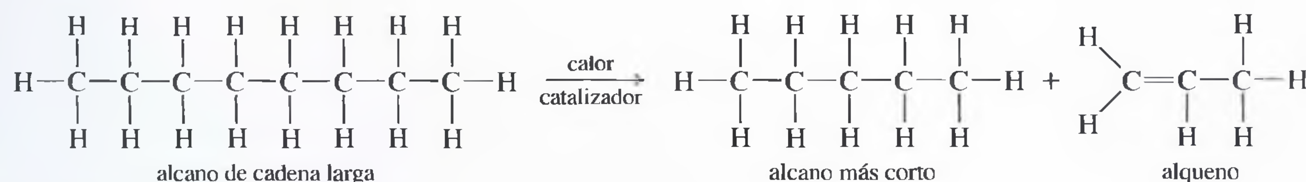


Los reordenamientos son frecuentes.

7.11 Métodos industriales de síntesis de alquenos a alta temperatura

7.11A *Cracking* catalítico de alquenos

La forma más barata de obtener alquenos a gran escala se realiza mediante ***cracking* catalítico** del petróleo: calentamiento de una mezcla de alcanos en presencia de un catalizador (generalmente aluminosilicatos como las zeolitas). Los alquenos se forman por la ruptura de los enlaces, lo que da lugar a un alqueno y a un alcano de cadena más corta.

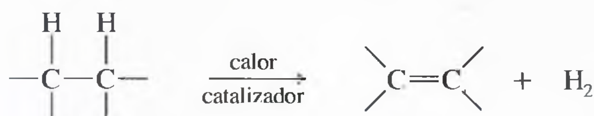


El *cracking* fundamentalmente se utiliza para fabricar alquenos pequeños, hasta unos seis átomos de carbono. Su valor depende de las necesidades del mercado en los diferentes alcanos y alquenos. La masa molecular media, y las cantidades relativas de alcanos y alquenos se pueden controlar variando la temperatura, el catalizador y la concentración de hidrógeno en el proceso de *cracking*. Una destilación cuidadosa en una gran columna de rectificación separa la mezcla en sus componentes (fracciones de diferente pe), listos para ser envasados y vendidos.

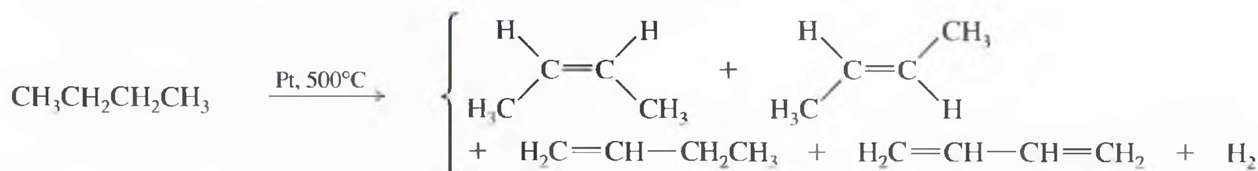
Como los productos siempre son mezclas, el *cracking* catalítico no es apropiado para la síntesis de alquenos puros en el laboratorio. Hay mejores métodos para sintetizar alquenos puros a partir de otros grupos funcionales. Varios de estos métodos se han estudiado en las Secciones 7.9 y 7.10, y se estudiarán en secciones posteriores (*véase* el resumen de la p. 306).

7.11B Deshidrogenación de alcanos

La **deshidrogenación** es la eliminación de H_2 de una molécula, reacción inversa a la hidrogenación. La deshidrogenación de un alcano da lugar a un alqueno. Esta reacción tiene un cambio de entalpía desfavorable pero un cambio de entropía favorable.



ΔH° = entre +20 y +30 kcal (+80 y +120 kJ) ΔS° = +30 ue



La hidrogenación de los alquenos (Sección 7.7) es exotérmica, con valores de ΔH° entre +20 y +30 kcal (+80 y +20 kJ). Por lo tanto, la deshidrogenación es endotérmica y tiene un valor desfavorable de ΔH° (positivo); sin embargo, el cambio de entropía en la deshidrogenación es muy favorable ($\Delta S^\circ = +30$ ue), porque una molécula de alcano se convierte en dos moléculas (el alqueno y el hidrógeno) y este desdoblamiento en dos moléculas aumenta el desorden del sistema.

La constante de equilibrio para la hidrogenación-deshidrogenación depende del cambio en la energía libre, $\Delta G^\circ = \Delta H - T\Delta S$. A temperatura ambiente, el término de entalpía predomina y la hidrogenación está favorecida; sin embargo, cuando la temperatura aumenta, el término de entropía ($-T\Delta S$) aumenta y domina eventualmente en la expresión. A una temperatura suficientemente alta, está favorecida la deshidrogenación.

PROBLEMA 7.26

La deshidrogenación del butano a *trans*-2-buteno tiene un $\Delta H^\circ = +27$ kcal/mol (+116 kJ/mol) y un $\Delta S^\circ = +28.0$ ue (1 ue = 1 cal/°K · mol).

(a) Calcule el valor de ΔG° para la deshidrogenación a temperatura ambiente (25°C o 298°K). ¿La deshidrogenación está favorecida o desfavorecida?

(b) Calcule el valor de ΔG para la deshidrogenación a 1 000°C, considerando que ΔS y ΔH son constantes. ¿La deshidrogenación está favorecida o desfavorecida?

En muchos aspectos, la deshidrogenación es parecida al *cracking* catalítico. En los dos casos, se utiliza un catalizador para disminuir la energía de activación y temperaturas altas para incrementar el producto $T\Delta S$, favoreciendo el término ($-T\Delta S$) para que supere al término de entalpía (ΔH). Desgraciadamente, la deshidrogenación y el *cracking* catalítico tienen tendencia a producir mezcla de productos, por lo que no son reacciones apropiadas para la síntesis de alquenos en el laboratorio.

ESTRATEGIAS PARA RESOLVER PROBLEMAS
Propuesta de mecanismos de reacción

Hasta ahora, se han visto ejemplos de las tres clases más importantes de mecanismos de reacción:

(1) Los que implican bases fuertes y nucleófilos fuertes.

(2) Los que implican ácidos fuertes y electrófilos fuertes.

(3) Los que implican radicales libres.

Muchos estudiantes tienen dificultades para proponer mecanismos; sin embargo, se pueden usar algunos principios generales para una aproximación a este proceso, dividiéndolo en una serie de pasos lógicos. Si se utiliza una aproximación sistemática, generalmente se puede conseguir un posible mecanismo que explique la formación de los productos, sin requerir pasos inusuales. El Apéndice 4A contiene más métodos completos para aproximarse a los problemas de mecanismos.

Primero, clasificar la reacción

Antes de comenzar a proponer un mecanismo, se debe determinar de qué clase de reacción se trata. Examine lo que sepa sobre los reactivos y las condiciones de reacción:

Un iniciador radicalario como el cloro, bromo o un peróxido (con calor o luz) sugiere que es más probable una reacción en cadena radicalaria. Las reacciones radicalarias se estudiaron detalladamente en el Capítulo 4.

Los ácidos fuertes o los electrófilos fuertes (o un reactivo que se pueda disociar para dar lugar a un electrófilo fuerte) sugieren mecanismos tales como S_N1, E1, deshidratación de un alcohol, etc., que implican a carbocationes y otros ácidos fuertes intermedios.

Las bases fuertes o los nucleófilos fuertes sugieren mecanismos tales como S_N2 o E2, que implican el ataque de un sustrato por una base o nucleófilo fuerte.

Principios generales para representar mecanismos

Una vez que se ha decidido qué tipo de mecanismo es más apropiado (ácido, básico o radicalario), varios principios generales pueden guiarnos en la proposición del mecanismo. Algunos de estos principios para reacciones radicalarias se discutieron en el Capítulo 4. Ahora se considerarán reacciones que impliquen a nucleófilos fuertes o a electrófilos fuertes como intermedios. En capítulos posteriores, se aplicarán estos principios a mecanismos más complejos.

Cuando se comience un mecanismo, **represente todos los enlaces** y todos los sustituyentes de cada átomo de carbono afectado por el mecanismo. Probablemente los intermedios de reacción serán especies con átomos de carbono con tres enlaces. Si se intenta representar fórmulas condensadas o fórmulas lineoangulares, es muy probable que se coloque mal algún átomo de hidrógeno y sea incorrecto el átomo de carbono que se considere como radical, catión o anión.

Se representa un solo paso cada vez, no se han de combinar nunca los pasos, a menos que cambien de posición dos o más enlaces en un paso (como, por ejemplo, en la reacción E2); por ejemplo, la protonación de un alcohol y la pérdida de agua para formar un carbocatión se deben representar en dos pasos. No sólo se ha de rodear con un círculo el hidroxilo y el protón para mostrar la pérdida de agua.

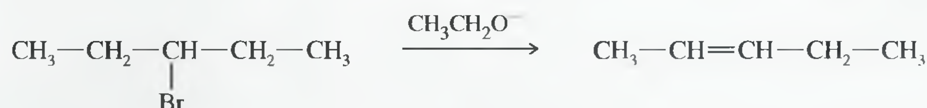
Se han de utilizar flechas curvadas para mostrar el movimiento de los electrones en cada paso de la reacción. Este movimiento siempre es *desde* el nucleófilo (donante de electrones) al electrófilo (aceptor de electrones); por ejemplo, en la protonación de un alcohol, la flecha debe ir desde los electrones del oxígeno del grupo hidroxilo hasta el protón —nunca desde el protón hacia el grupo hidroxilo—. *No se han de usar* flechas curvadas para «indicar» hacia dónde va el protón (u otro reactivo).

Reacciones en las que están implicados nucleófilos fuertes

Cuando está presente una base o un nucleófilo fuerte, se espera que los intermedios también sean bases o nucleófilos fuertes: son frecuentes los intermedios aniónicos. En tales reacciones los ácidos y los electrófilos generalmente son débiles. Se ha de evitar representar carbocationes, H_3O^+ y otros ácidos fuertes; es improbable que coexistan con bases y nucleófilos fuertes.

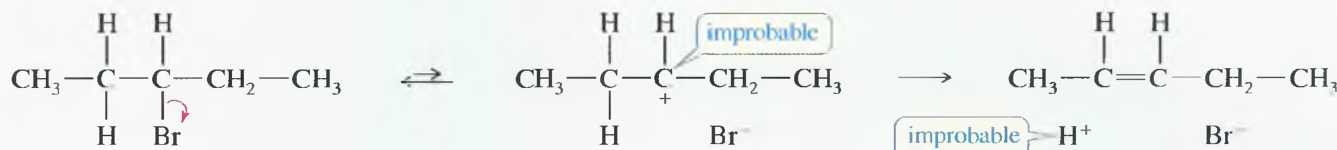
Con frecuencia, los grupos funcionales se convierten en alcóxidos, carbaniones u otros nucleófilos fuertes, por desprotonación o reacción con un nucleófilo fuerte. A continuación, el carbanión u otro nucleófilo fuerte reacciona con un electrófilo débil como el grupo carbonilo o un haluro de alquilo.

Considérese, por ejemplo, el mecanismo de la deshidrohalogenación del 3-bromopentano.



Alguien que no haya leído el Capítulo 6 o esta guía para clasificar los mecanismos podría proponer una ionización seguida de la pérdida de un protón.

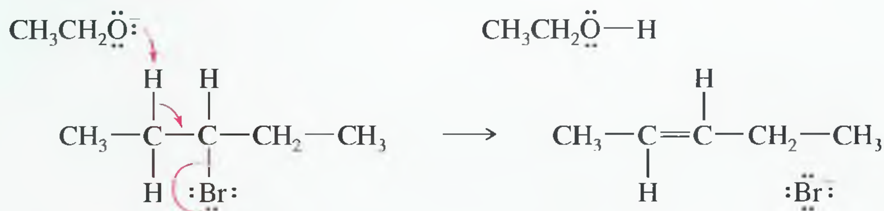
Mecanismo incorrecto



Este mecanismo violaría varios principios generales de los mecanismos propuestos. Primero, en presencia del ión etóxido (una base fuerte), tanto el carbocatión como el ión H^+ son improbables. Segundo, el mecanismo no explica por qué se requiere una base fuerte: la velocidad de ionización no estaría afectada por la presencia del ión etóxido. El H^+ no se desprende (incluso en una reacción en medio ácido), debe ser abstraído por una base.

La presencia de ión etóxido (una base y nucleófilo fuerte) en la reacción sugiere que en el mecanismo están implicados sólo bases y nucleófilos fuertes, y no intermedios fuertemente ácidos. Como puede verse en la Sección 7.9A, la reacción transcurre por un mecanismo E2, ejemplo de una reacción en la que está implicado un nucleófilo fuerte. En esta reacción concertada, el ión etóxido abstrae un protón dejando el par de electrones para formar un enlace pi y expulsa un ión bromuro.

Mecanismo correcto

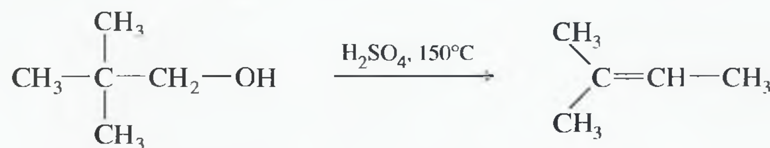


Reacciones que implican a electrófilos fuertes

Cuando un ácido o un electrófilo fuerte están presentes, se esperan intermedios que también sean ácidos y electrófilos fuertes; los intermedios catiónicos son frecuentes. Las bases y los nucleófilos en tales reacciones generalmente son débiles. Evite formular carbaniones, iones alcóxido y otras bases fuertes; es improbable que coexistan con los ácidos y los electrófilos fuertes.

Los grupos funcionales con frecuencia se convierten en carbocationes u otros electrófilos fuertes por protonación o por reacción con un electrófilo fuerte. A continuación, el carbocatión u otro electrófilo fuerte reacciona con un nucleófilo débil como un alqueno o el disolvente.

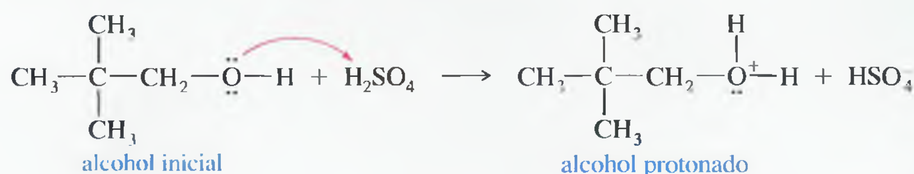
Por ejemplo, considérese la deshidratación del 2,2-dimetil-1-propanol:



La presencia de ácido sulfúrico indica que la reacción es ácida y debería implicar a electrófilos fuertes. El esqueleto carbonado del producto es diferente del que tiene el reactivo. En estas condiciones ácidas, sería probable la formación y el reordenamiento de un carbocatión. El grupo hidroxilo es un grupo saliente pobre, por lo que no hay ionización para dar lugar a un carbocatión y OH^- (no se puede esperar ver una base fuerte como el OH^- en esta reacción ácida);

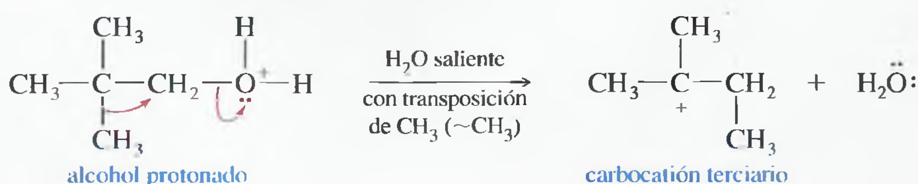
sin embargo, el grupo hidroxilo es débilmente básico y puede protonarse en presencia de un ácido fuerte.

Paso 1: protonación del grupo hidroxilo.



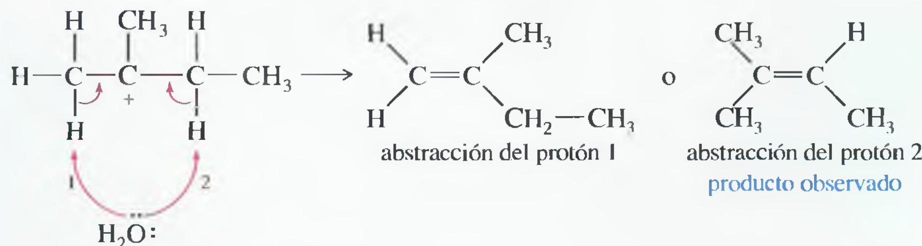
El grupo hidroxilo protonado $-\overset{+}{O}H_2$ es un buen grupo saliente. Una simple ionización a carbocatión formaría un carbocatión primario; sin embargo, los carbocationes primarios son muy inestables, por lo tanto, se produce una transposición de metilo cuando se desprende el agua y nunca se forma un carbocatión primario; se forma un carbocatión terciario. (Si se prefiere, también se puede visualizar en dos pasos.)

Paso 2: ionización con reordenamiento.



El paso final es la pérdida de un protón hacia una base débil, como el HSO_4^- o el H_2O (pero *no* OH^-, que es incompatible con la solución ácida). Cualquiera de los dos protones, numerados debajo como 1 y 2, podría perderse para dar lugar a alquenos. La pérdida del protón 2 da el producto deseado.

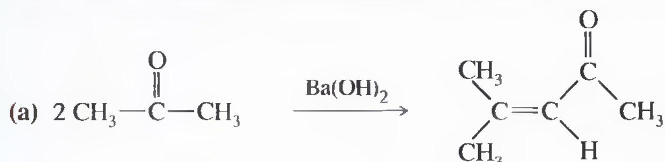
Paso 3: abstracción de un protón para formar el producto deseado.



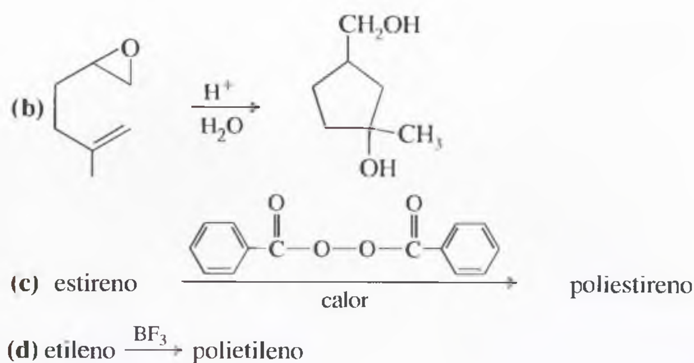
Como la abstracción del protón 2 da lugar al producto más sustituido (por tanto más estable), la regla de Saytzeff predice que será el producto mayoritario; no obstante, piense que en otros problemas se puede pedir que se propongan mecanismos para explicar la formación de compuestos inusuales que son productos minoritarios.

PROBLEMA 7.27

Para practicar el reconocimiento de mecanismos, clasifique cada reacción de acuerdo con el tipo de mecanismo que se espere:
(1) Reacción en cadena radicalaria.
(2) Reacción que implique bases fuertes y nucleófilos fuertes.
(3) Reacción que implique ácidos fuertes y electrófilos fuertes.



(b)



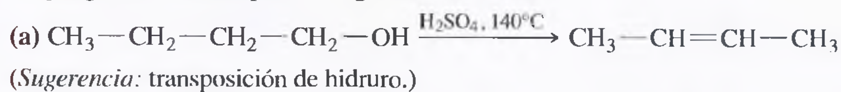
(d) etileno $\xrightarrow{BF_3}$ polietileno

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

La deshidratación de un alcohol generalmente transcurre por eliminación E1 del alcohol protonado, con un intermedio carbocatión.

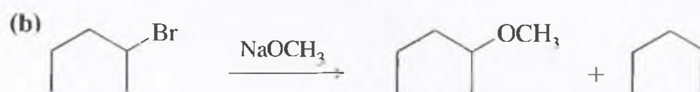
PROBLEMA 7.28

Proponga mecanismos para las siguientes reacciones:



(*Sugerencia:* transposición de hidruro.)

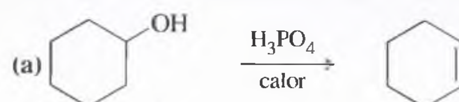
(b)



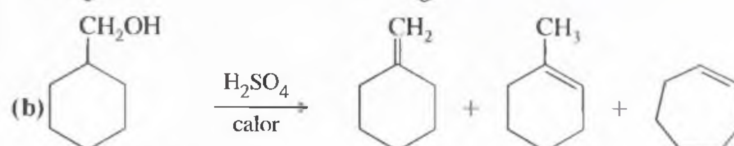
PROBLEMA 7.29

Proponga mecanismos para las siguientes reacciones:

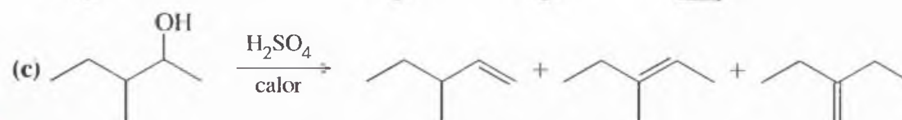
(a)



(b)

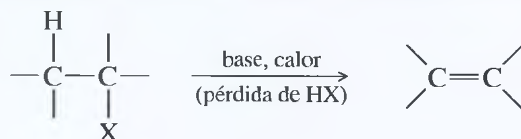


(c)

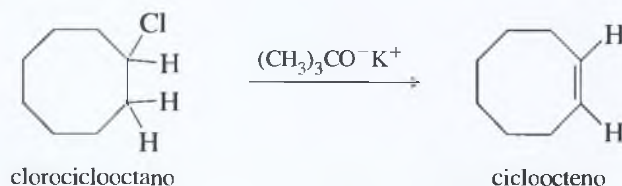


RESUMEN Métodos de síntesis de alquenos

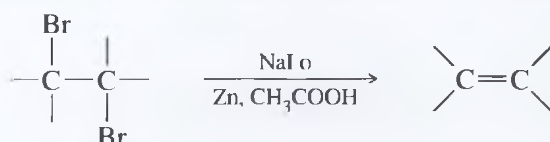
1. Deshidrohalogenación de haluros de alquilo (Sección 7.9)



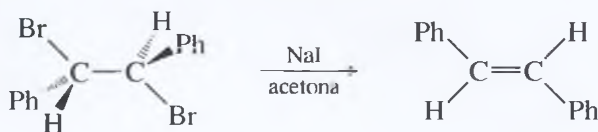
Ejemplo



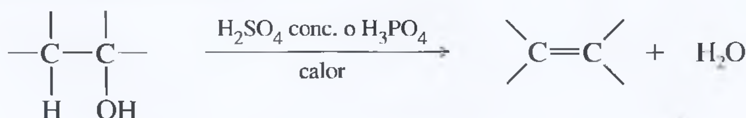
2. Deshalogenación de dibromuros vecinales (Sección 7.9D)



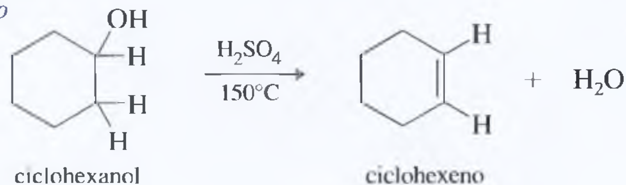
Ejemplo



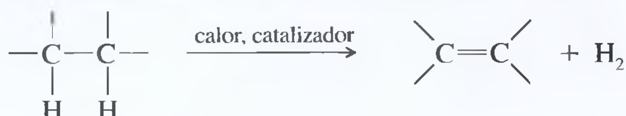
3. Deshidratación (Sección 7.10)



Ejemplo



4. Deshidrogenación de alcanos (Sección 7.11B)

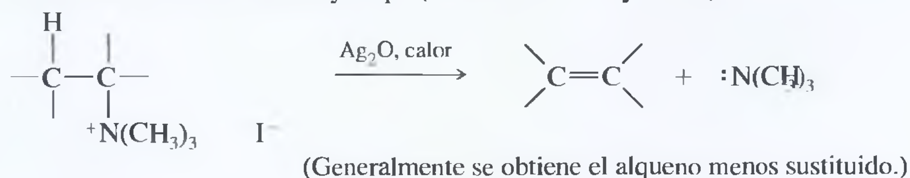


(Sólo es útil para alquenos pequeños; normalmente da mezclas.)

Ejemplo

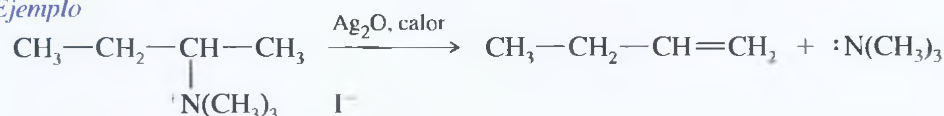


5. Eliminaciones de Hofmann y Cope (Secciones 19.15 y 19.16)

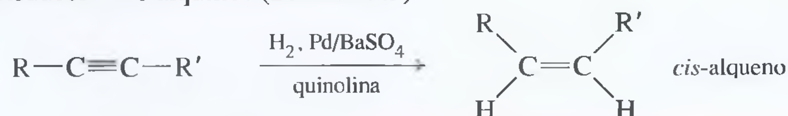


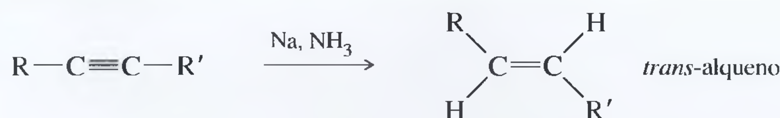
(Generalmente se obtiene el alqueno menos sustituido.)

Ejemplo

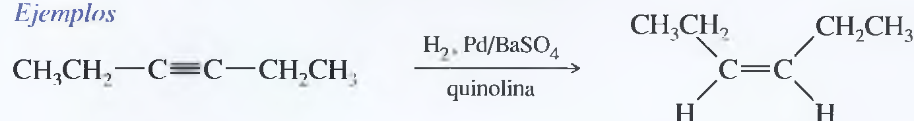


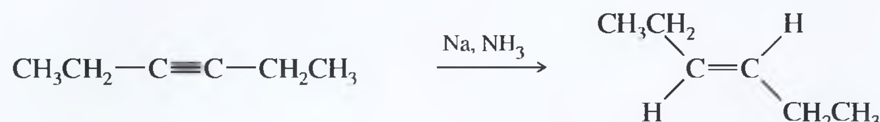
6. Reducción de alquinos (Sección 9.9)



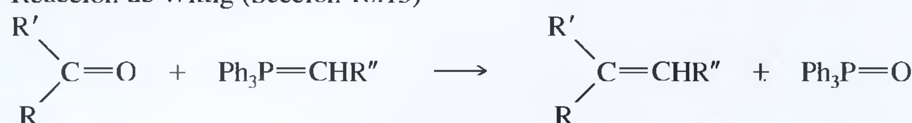


Ejemplos

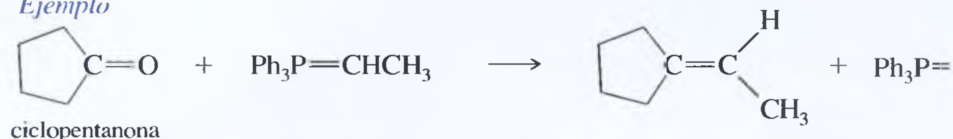




7. Reacción de Wittig (Sección 18.13)



Ejemplo

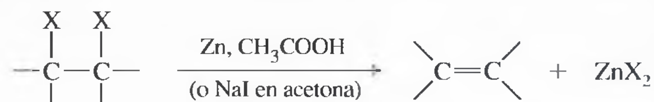


Glosario del Capítulo 7

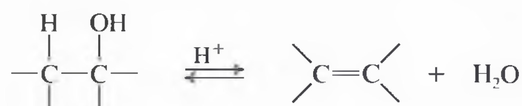
Alqueno (olefina) Hidrocarburo con uno o más dobles enlaces carbono-carbono. (p. 272)
Dieno: compuestos con dos dobles enlaces carbono-carbono. (p. 277)
Trieno: compuestos con tres dobles enlaces carbono-carbono. (p. 277)
Tetraeno: compuestos con cuatro dobles enlaces carbono-carbono. (p. 277)

***Cracking* catalítico** Calentamiento de los derivados del petróleo en presencia de un catalizador (generalmente un aluminosilicato), causando ruptura de enlaces para formar alquenos y alcanos de menor masa molecular. (p. 301)

Deshalogenación Eliminación de un halógeno (X_2) de un compuesto. (p. 296)



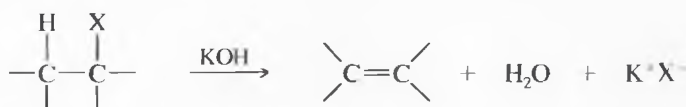
Deshidratación Eliminación de agua de un compuesto que generalmente está catalizada por ácidos. (p. 300)



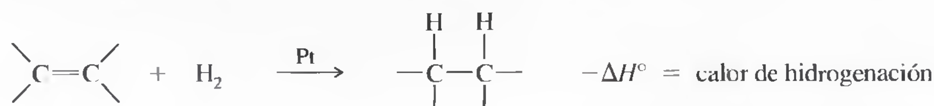
Deshidrogenación Eliminación de hidrógeno (H_2) de un compuesto, generalmente en presencia de un catalizador. (p. 302)



Deshidrohalogenación Eliminación de un haluro de hidrógeno (HX) de un compuesto, generalmente promovida por una base. (p. 291)



Dihaluro vecinal Compuesto con dos halógenos en átomos de carbono adyacentes. (p. 296)
Dihaluros geminales Compuesto con dos átomos de halógeno en el mismo átomo de carbono. (p. 214)
Elemento de insaturación Hecho estructural que produce la disminución de dos átomos de hidrógeno en la fórmula molecular. Un doble enlace o un anillo son elementos de insaturación; un triple enlace son dos elementos de insaturación. (p. 274)
Grupo alilo Grupo 2-propenilo: $CH_2{=}CH{-}CH_2{-}$. (p. 278)
Grupo vinilo Grupo etenilo, $CH_2{=}CH{-}$. (p. 278)
Heteroátomo Cualquier átomo diferente del carbono o del hidrógeno. (p. 275)
Hidrogenación Adición de hidrógeno a una molécula. La hidrogenación más frecuente es la adición de H_2 a un doble enlace en presencia de un catalizador (*hidrogenación catalítica*). El valor de $(-\Delta H^\circ)$ para esta reacción se conoce como **calor de hidrogenación**. (p. 283)



Insaturado Tiene enlaces múltiples que pueden experimentar reacciones de adición. (p. 274)
Isómeros *cis-trans* (isómeros geométricos) Isómeros que difieren en su disposición *cis-trans* en un anillo o doble enlace. Los isómeros *cis-trans* son una subclase de diastereómeros. (p. 278)

  ***Cis*:** tiene grupos similares a un mismo lado del doble enlace o del anillo.
  ***Trans*:** tiene grupos similares en lados opuestos del doble enlace o del anillo.
  ***E*:** tiene los grupos de prioridad más alta en lados opuestos del doble enlace.
  ***Z*:** tiene los grupos de prioridad más alta en el mismo lado del doble enlace.

Isómeros de posición del doble enlace Isómeros constitucionales que difieren sólo en la posición de un doble enlace. Los isómeros de los dobles enlaces se hidrogenan para dar lugar al mismo alcano. (p. 284)
Isómeros geométricos *Véase* **isómeros *cis-trans***. (p. 278)
Olefina Alqueno. (p. 272)
Polímero Sustancia de masa molecular alta obtenida a partir de la unión de muchas moléculas pequeñas llamadas **monómeros**. (p. 282)

  Polímero de adición: polímero formado por simple adición de unidades de monómeros.
  Poliolefina: una clase de polímero de adición cuyo monómero es una olefina.

Producto de Hofmann Alqueno menos sustituido obtenido en una reacción de eliminación. (p. 292)
Reacción estereoespecífica Reacción en la que estereoisómeros diferentes reaccionan para obtener diferentes estereoisómeros como productos. (p. 293)
Regla de Bredt Un compuesto bicíclico puenteado estable no puede tener un doble enlace en la posición cabeza de puente a menos que uno de los anillos contenga ocho átomos de carbono como mínimo. (p. 288)

  Bicíclico: contiene dos anillos.
  Biciclo puenteado: tiene al menos un átomo de carbono en cada una de las tres uniones que conectan los carbonos cabeza de puente.



compuesto bicíclico puenteado   violación de la regla de Bredt

  Carbonos cabeza de puente: átomos de carbono que forman parte de los dos anillos, con tres puentes de enlaces que los conectan.

Regla de Saytzeff (regla de Zaitsev) En una reacción de eliminación generalmente se produce el alqueno más estable, normalmente el alqueno más sustituido. La regla de Saytzeff no siempre se aplica, especialmente con bases voluminosas o grupos salientes voluminosos. (p. 284)

Eliminación de Saytzeff: eliminación que da lugar al producto de Saytzeff.
Producto de Saytzeff: alqueno más sustituido que se obtiene en la reacción de eliminación.

Saturado Sólo tiene enlaces sencillos. Es incapaz de experimentar reacciones de adición. (p. 274)

***Trans*-diaxial** Disposición *anti* y coplanar que permite la eliminación E2 de dos sustituyentes adyacentes de un anillo de ciclohexano. Los sustituyentes deben estar en disposición *trans* uno respecto del otro y los dos han de estar en posiciones axiales en el anillo. (p. 294)

Zaitsev Nombre alternativo de **Saytzeff**.

Pautas esenciales para resolver los problemas del Capítulo 7

1. Formular y nombrar todos los alquenos con una fórmula molecular determinada.
2. Utilizar los sistemas *E-Z* y *cis-trans* para nombrar los isómeros geométricos.
3. Utilizar los calores de hidrogenación para comparar las estabilidades de los alquenos.
4. Predecir las estabilidades relativas de los alquenos y cicloalquenos, basadas en la estructura y la estereoquímica.
5. Predecir los productos de deshidrohalogenación de los haluros de alquilo, deshalogenación de dibromuros y deshidratación de alcoholes, incluyendo los productos que sean mayoritarios y minoritarios.
6. Proponer mecanismos lógicos para las reacciones de deshidrohalogenación, deshalogenación y deshidratación.
7. Predecir y explicar la estereoquímica de las eliminaciones E2 para formar alquenos. Predecir las reacciones E2 en los sistemas de ciclohexano.
8. Proponer síntesis de alquenos efectivas en un solo paso y en múltiples pasos.

Problemas

7.30 Defina cada término y ponga un ejemplo.

(a) isómeros con doble enlace
(b) eliminación de Saytzeff
(c) elemento de insaturación
(d) producto de Hofmann
(e) violación de la regla de Bredt
(f) hidrogenación
(g) deshidrogenación
(h) deshidrohalogenación
(i) deshidratación
(j) deshalogenación
(k) dihaluro geminal
(l) dihaluro vecinal
(m) heteroátomo
(n) polímero

7.31 Represente una estructura para cada compuesto.

(a) 3-metil-1-penteno
(b) 3,4-dibromo-1-buteno
(c) 1,3-ciclohexadieno
(d) (*Z*)-3-metil-2-octeno
(e) vinilciclopropano
(f) (*Z*)-2-bromo-2-penteno
(g) (*3Z,6E*)-1,3,6-octatrieno

7.32 Diga el nombre correcto de cada compuesto.

(a) $CH_3—CH_2—C(=CH_2)—CH_2—CH_2—CH_3$
(b) $(CH_3CH_2)_2C{=}CHCH_3$
(c)
(d)
(e)

7.33 Nombre cada estructura como *E*, *Z* o ninguna de las dos.

(a) $(H_3C)(H)C{=}C(CH_3)(Cl)$
(b) $(H)(Cl)C{=}C(CH_3)(CH_3)$
(c) $(Ph)(H_3C)C{=}C(CH_2CH_3)(CH_3)$
(d) $(H_3C)(H)C{=}C(CHO)(CH_2OH)$

7.34 **(a)** Represente y nombre los cinco isómeros de fórmula molecular C_3H_5F.
(b) El colesterol, $C_{27}H_{46}O$, sólo tiene un enlace pi. ¿Qué más se puede decir de esta estructura?

7.35 Formule y nombre todos los isómeros del 3-metil-2,4-hexadieno:
(a) utilizando la nomenclatura *cis-trans* **(b)** utilizando la nomenclatura *E-Z*

7.36 Determine qué compuesto presenta isomería *cis-trans*. Formule e identifique los isómeros usando la nomenclatura *cis-trans* o *E-Z*, según convenga.
(a) 1-penteno **(b)** 2-penteno **(c)** 3-hexeno
(d) 1,1-dibromopropano **(e)** 1,2-dibromopropano **(f)** 2,4-hexadieno

7.37 Para cada alqueno, indique la dirección del momento dipolar. Para cada par, determine qué compuesto tiene el mayor momento dipolar.
(a) *Cis*-1,2-difluoroeteno o *trans*-1,2-difluoroeteno.
(b) *Cis*-1,2-dibromoeteno o *trans*-2,3-dibromo-2-buteno.
(c) *Cis*- o *trans*-1,2-dibromo-1,2-dicloroeteno.
(d) *Cis*-1,2-dibromo-1,2-dicloroeteno o *cis*-1,2-dicloroeteno.

7.38 Prediga los productos de las siguientes reacciones. Cuando sea posible más de un producto, prediga cuál será el mayoritario.

(a) (ciclopentanol, OH) $\xrightarrow[\text{calor}]{H_2SO_4}$ **(b)** (OH) $\xrightarrow[\text{calor}]{H_3PO_4}$

(c) (1-bromo-1-metilciclohexano: CH_3, Br) $\xrightarrow{NaOCH_3}$ **(d)** (CH_3, Br) $\xrightarrow{NaOC(CH_3)_3}$

7.39 Escriba una ecuación para cada una de las siguientes reacciones:

(a) $CH_3—CH(CH_3)—C(CH_3)(OH)—CH_3 \xrightarrow{H_2SO_4,\ \text{calor}}$ **(b)** (H, Br) $\xrightarrow{NaOC(CH_3)_3}$

(c) $CH_3—CH(Br)—CH(Br)—CH_3 \xrightarrow{Zn,\ CH_3COOH}$

7.40 Explique cómo prepararía ciclopentano a partir de cada uno de los compuestos siguientes:
(a) *trans*-1,2-dibromociclopentano **(b)** ciclopentanol
(c) bromuro de ciclopentilo **(d)** ciclopentano (no por deshidrogenación)

7.41 Prediga los productos que se forman por la deshidrohalogenación de los siguiente compuestos, promovida por hidróxido de sodio. En cada caso, prediga cuál será el producto mayoritario.
(a) 1-bromobutano **(b)** 2-clorobutano **(c)** 3-bromopentano
(d) 1-bromo-1-metilciclohexano **(e)** 1-bromo-2-metilciclohexano

7.42 ¿Qué haluros experimentan deshidrohalogenación para obtener los siguientes alquenos puros?
(a) 1-buteno **(b)** isobutileno **(c)** 2-penteno
(d) metilenciclohexano **(e)** 4-metilciclohexeno

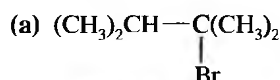
7.43 En la deshidrohalogenación de los haluros de alquilo, una base fuerte como el *terc*-butóxido generalmente da lugar a los mejores resultados en los mecanismos E2.
(a) Explique por qué una base fuerte como el *terc*-butóxido no puede deshidratar un alcohol a través del mecanismo E2.
(b) Explique por qué un ácido fuerte, usado en la deshidratación de un alcohol, no es efectivo en la deshidrohalogenación de un haluro de alquilo.

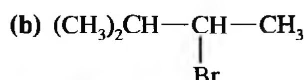
7.44 Prediga los productos mayoritarios de la deshidratación de los siguientes alcoholes:
(a) 2-pentanol **(b)** 1-metilciclopentanol **(c)** 2-metilciclohexanol **(d)** 2,2-dimetil-1-propanol

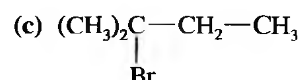
7.45 La deshidratación del 2-metilciclopentanol da lugar a una mezcla de tres alquenos. Proponga mecanismos para que se lleve a cabo la obtención de estos tres productos.

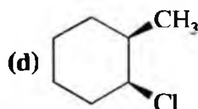


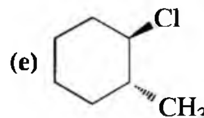
7.46 Prediga el(los) producto(s) de deshidrohalogenación que se obtiene(n) cuando los haluros de alquilo siguientes se calientan en una disolución alcohólica de KOH. Cuando se obtenga más de un producto, prediga los productos mayoritarios y minoritarios.





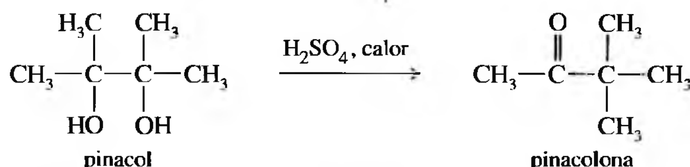




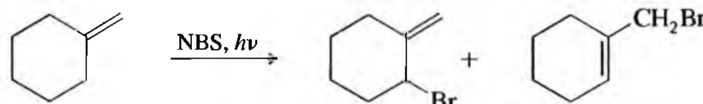


7.47 Las eliminaciones E1 de los haluros de alquilo no suelen ser útiles en síntesis, porque dan mezclas de productos de sustitución y de eliminación. Explique por qué la deshidratación del ciclohexanol, catalizada por ácido sulfúrico, produce un buen rendimiento de ciclohexeno a pesar de que la reacción tenga lugar a través de un mecanismo E1. (*Sugerencia:* ¿cuáles son los nucleófilos en la mezcla de reacción?, ¿qué productos se forman si esos nucleófilos atacan al carbocatión?, ¿qué otras reacciones pueden experimentar estos productos de sustitución?)

7.48 La siguiente reacción se conoce como **reordenamiento pinacolínico.** La reacción comienza con una ionización promovida por un ácido para dar lugar a un carbocatión. Este carbocatión experimenta una transposición de metilo para formar un catión más estable estabilizado por resonancia. La pérdida de un protón da lugar al producto observado. Proponga un mecanismo para el reordenamiento pinacolínico.



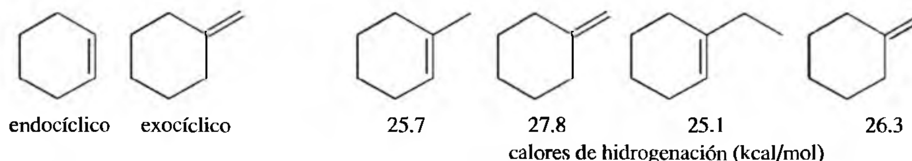
7.49 Proponga un mecanismo para explicar la formación de dos productos en la reacción siguiente:



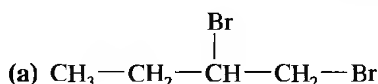
7.50 Un químico hizo reaccionar (2*S*,3*R*)-3-bromo-2,3-difenilpentano con una solución de etóxido de sodio (NaOCH2CH_3) en etanol. Los productos fueron dos alquenos: **A** (mezcla *cis-trans*) y **B** (un isómero puro). En las mismas condiciones, la reacción del (2*S*,3*S*)-3-bromo-2,3-difenilpentano dio dos alquenos, **A** (mezcla *cis-trans*) y **C**. La hidrogenación catalítica de los tres alquenos (**A, B** y **C**) dio 2,3-difenilpentano. Determine las estructuras de **A, B** y **C**, proponga ecuaciones para su formación y explique la estereoespecificidad de estas reacciones.

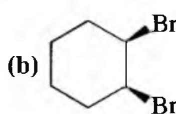
7.51 La diferencia de energía entre el *cis*- y el *trans*-2-buteno es de aproximadamente 1 kcal/mol, sin embargo, el isómero *trans* del 4,4-dimetil-2-penteno es 3.8 kcal/mol más estable que el isómero *cis*. Explique esta gran diferencia.

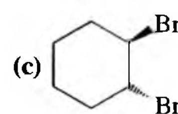
7.52 Un doble enlace en un anillo de seis miembros generalmente es más estable en una posición endocíclica que exocíclica. Los valores de hidrogenación de los dos pares de compuestos se dan abajo. Un par sugiere que la diferencia de energía entre los dobles enlaces endocíclico y exocíclico es de unas 2.1 kcal, el otro par sugiere una diferencia de energía de aproximadamente 1.2 kcal. ¿Qué valor cree que es más representativo de esa diferencia de energía? Explique su respuesta.

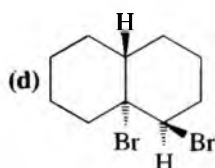


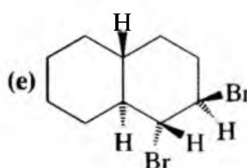
7.53 Prediga los productos de las siguientes eliminaciones de dibromuros vecinales con yoduro de potasio. Recuerde considerar los impedimentos geométricos de la reacción E2.



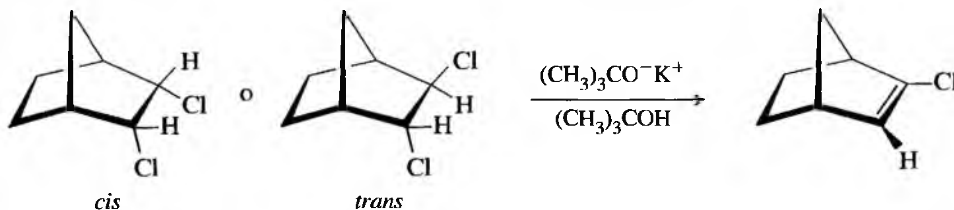




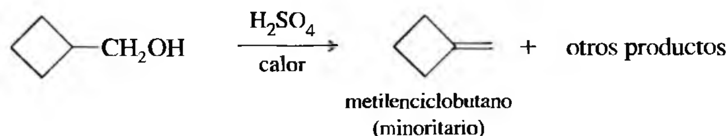




7.54 Uno de los dicloronorbornanos siguientes experimenta reacción de eliminación mucho más rápidamente que el otro. Determine cuál reacciona más rápido y explique esta diferencia en las velocidades.

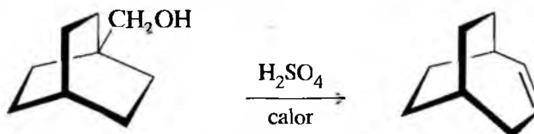


***7.55** Un estudiante graduado quiso obtener metilenciclobutano a través de la reacción siguiente:



Proponga estructuras para el resto de productos y mecanismos para que se pueda llevar a cabo su formación.

***7.56** Proponga un mecanismo para explicar la formación del siguiente producto. Para el mecanismo propuesto, explique la causa del reordenamiento y por qué no se forma el producto de Saytzeff.



CAPÍTULO 8

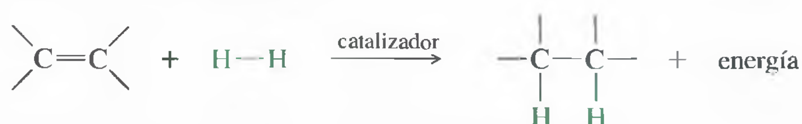
Reacciones de los alquenos



Todos los alquenos tienen en común un doble enlace carbono-carbono. Las reacciones de los alquenos se deben a la reactividad del doble enlace carbono-carbono. El concepto de grupo funcional ayudará a organizar y simplificar el estudio de las reacciones químicas. Estudiando las reacciones características del doble enlace, se pueden predecir las reacciones de los alquenos que no se han visto con anterioridad.

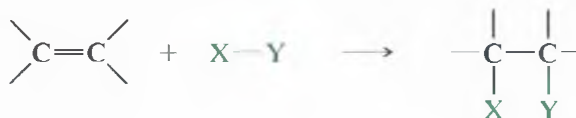
8.1 Reactividad del doble enlace carbono-carbono

Debido a que los enlaces sencillos (enlaces sigma) son más estables que los enlaces pi, las reacciones más comunes de los dobles enlaces son las que transforman el enlace pi en enlace sigma. Por ejemplo, la hidrogenación catalítica convierte el enlace pi C=C y el enlace sigma H—H en dos enlaces sigma C—H (Sección 7.7). La reacción es exotérmica (ΔH° = entre -20 y -30 kcal/mol o entre -80 y -120 kJ/mol), mostrando que el producto es más estable que los reactivos.

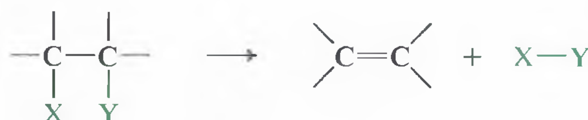


La hidrogenación de un alqueno es un ejemplo de **adición**, uno de los tres tipos más importantes que ya hemos estudiado: adición, sustitución y eliminación. En una adición dos moléculas se combinan para formar un solo producto. Cuando un alqueno experimenta una reacción de adición, dos grupos se añaden a los átomos de carbono del doble enlace y los carbonos se convierten en saturados. En muchos aspectos, la adición es la reacción opuesta a la **eliminación**, en la que una molécula se separa en dos fragmentos o moléculas más pequeñas. En una **sustitución**, un fragmento reemplaza a otro en una molécula.

Adición



Eliminación



Sustitución



La adición es la reacción más frecuente de los alquenos, por lo que se estudiará detalladamente. Se pueden formar una gran variedad de grupos funcionales añadiendo reactivos apropiados a los dobles enlaces de los alquenos.

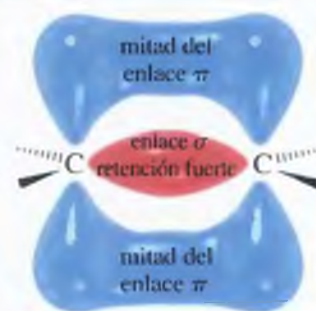
8.2 Adición electrofílica a alquenos

En principio, se pueden adicionar reactivos diferentes a un doble enlace para formar productos más estables, esto es, las reacciones son favorables energéticamente. Sin embargo, no todas estas reacciones tienen velocidades apropiadas. Por ejemplo, la reacción del etileno con el hidrógeno (para obtener etano) es muy exotérmica, pero muy lenta. Una mezcla de etileno e hidrógeno puede permanecer durante años sin que apenas reaccione. Añadiendo un catalizador, como platino, paladio o níquel, se produce la reacción a una gran velocidad.

Algunos reactivos reaccionan con los dobles enlaces carbono-carbono sin la ayuda de un catalizador. Para entender qué tipos de reactivos reaccionan con los dobles enlaces, hay que considerar la estructura del enlace pi. A pesar de que los electrones en el enlace sigma están fuertemente retenidos, el enlace pi está deslocalizado por encima y por debajo del enlace sigma (Figura 8.1). Los electrones del enlace pi están más alejados de los núcleos de carbono y retenidos con menos fuerza. Un electrófilo fuerte tiene afinidad por estos electrones del enlace pi y puede atraerlos para formar un nuevo enlace (Figura 8.2), dejando a uno de los átomos de carbono con sólo tres enlaces y una carga positiva: un carbocatión. En efecto, el doble enlace reacciona como un nucleófilo, donando un par de electrones al electrófilo.

En la mayoría de las adiciones, un nucleófilo ataca al carbocatión (como en el segundo paso de la reacción S_N1), formando un producto de adición estable. En el producto, el electrófilo y el nucleófilo están unidos a los átomos de carbono que estaban conectados por el doble enlace. La reacción esquemática siguiente utiliza E^+ como electrófilo y $Nuc:^-$ como nucleófilo.

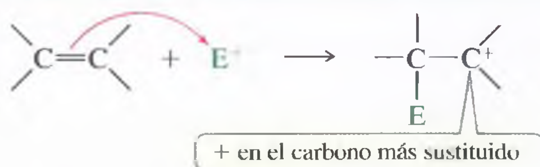
Este tipo de reacción requiere un electrófilo fuerte para atraer a los electrones del enlace pi y generar un carbocatión en el paso limitante de la velocidad de reacción. La mayoría de las reacciones de los alquenos suelen ser **adiciones electrofílicas**.



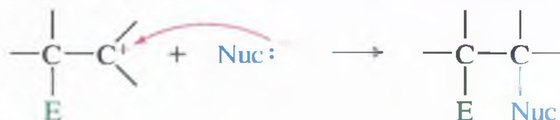
▲ **Figura 8.1**
Los electrones del enlace pi se extienden alejados de los núcleos de los átomos de carbono y están menos retenidos que los electrones sigma.

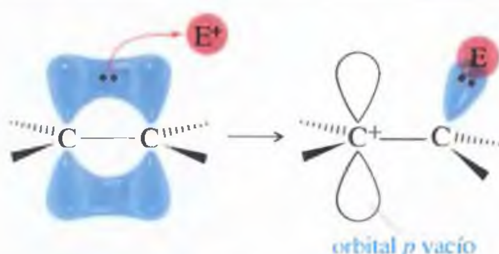
MECANISMO CLAVE Adición electrofílica a alquenos

Paso 1: ataque del enlace pi por un electrófilo para formar un carbocatión.



Paso 2: el ataque por un nucleófilo da lugar al producto de adición.



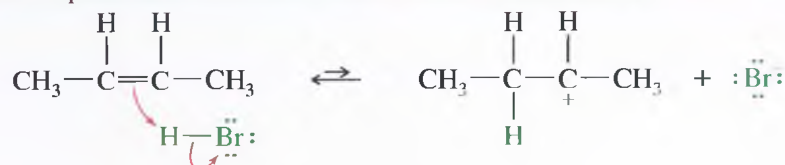


◀ **Figura 8.2**
Un electrófilo fuerte atrae a los electrones del enlace pi para formar un nuevo enlace sigma, generando un carbocatión. La flecha curvada (roja) muestra el movimiento de los electrones desde el enlace pi, rico en electrones, hasta el electrófilo, pobre en electrones.

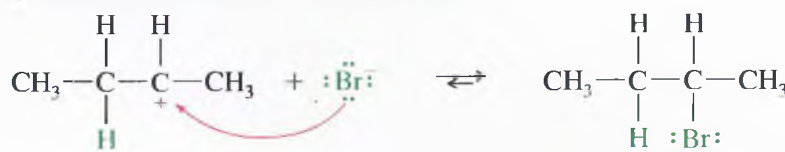
Para ilustrar una adición electrofílica, considérese qué pasa cuando se añade HBr gaseoso a 2-buteno. El protón del HBr es electrofílico; reacciona con el alqueno para formar un carbocatión. El ión bromuro reacciona rápidamente con el carbocatión para formar un producto estable en el que los elementos del HBr se han añadido a los extremos del doble enlace.

MECANISMO Adición iónica de HBr a un alqueno

Paso 1: la protonación del doble enlace forma un carbocatión.



Paso 2: el ión bromuro ataca al carbocatión.



Se considerarán varios tipos de adiciones a alquenos, utilizando una amplia variedad de reactivos: agua, borano, hidrógeno, carbenos, halógenos, agentes oxidantes e incluso otros alquenos. La mayoría, pero no todas, serán adiciones electrofílicas. La Tabla 8.1 resume las clases de adiciones que se estudiarán. Observe que la tabla muestra qué elementos se han añadido al doble enlace en el producto final, pero no dice nada de los reactivos o mecanismos. Según se vayan estudiando estas reacciones, se observará la *regioquímica* de cada reacción, también conocida como la *orientación de adición*, lo que indica qué parte del reactivo se añade a cada lado del doble enlace. También se observa la *estereoquímica* para ver si la reacción es estereoespecífica.

TABLA 8.1 Tipos de adición a alquenos

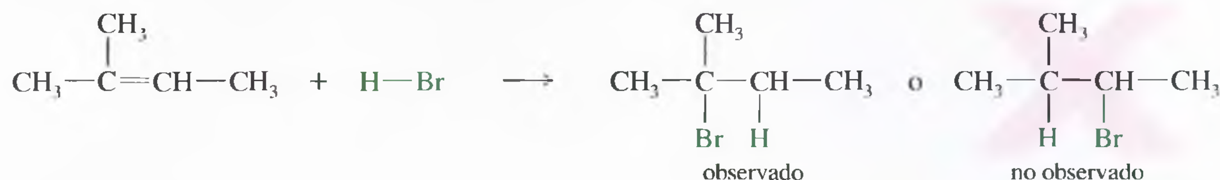
$>C=C<$ → Tipo de adición [Elementos añadidos][1]	Producto	Tipo de adición [Elementos añadidos][1]	Producto
hidratación [H_2O]	—C(H)—C(OH)—	halogenación [X_2], oxidación	—C(X)—C(X)—
hidrogenación [H_2], reducción	—C(H)—C(H)—	formación de halohidrina [HOX], oxidación	—C(X)—C(OH)—
hidroxilación [HOOH], oxidación	—C(OH)—C(OH)—	HX adición [HX]	—C(H)—C(X)—
ruptura oxidativa [O_2], oxidación	$>C=O$ $O=C<$		
epoxidación [O], oxidación	—C—C— (epóxido, con O)	ciclopropanación [CH_2]	—C—C— (ciclopropano, con CH_2)

[1] Éstos no son los reactivos que se utilizan, simplemente son los grupos que aparecen en el producto.

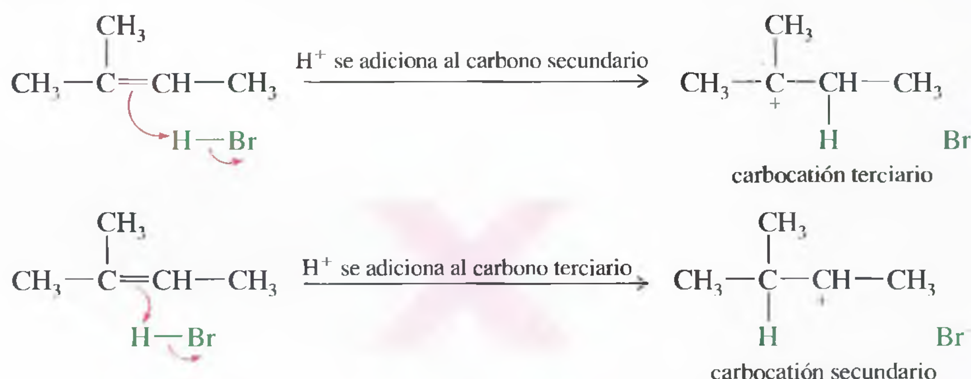
8.3 Adición de haluros de hidrógeno a alquenos

8.3A Orientación de adición: regla de Markovnikov

El mecanismo más sencillo para la adición de HBr al 2-buteno se aplica a un gran número de adiciones electrofílicas. Este mecanismo se puede utilizar para predecir el resultado de algunas reacciones complicadas; por ejemplo, la adición de HBr al 2-metil-2-buteno podría dar lugar a dos productos, pero sólo se observa uno.



El primer paso es la protonación del doble enlace. Si el protón se adiciona al carbono secundario, el producto será diferente del que se formaría si el protón se adicionase al carbono terciario.



SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

Estabilidad de carbocationes:



Cuando el protón se adiciona al carbono secundario, se forma un carbocatión terciario. Cuando el protón se añade a un átomo de carbono terciario, se forma un carbocatión secundario. El carbocatión terciario es más estable (Sección 4.16A), por lo que está favorecida la primera reacción.

La segunda parte del mecanismo muestra el producto final de la reacción del 2-metil-2-buteno con HBr:

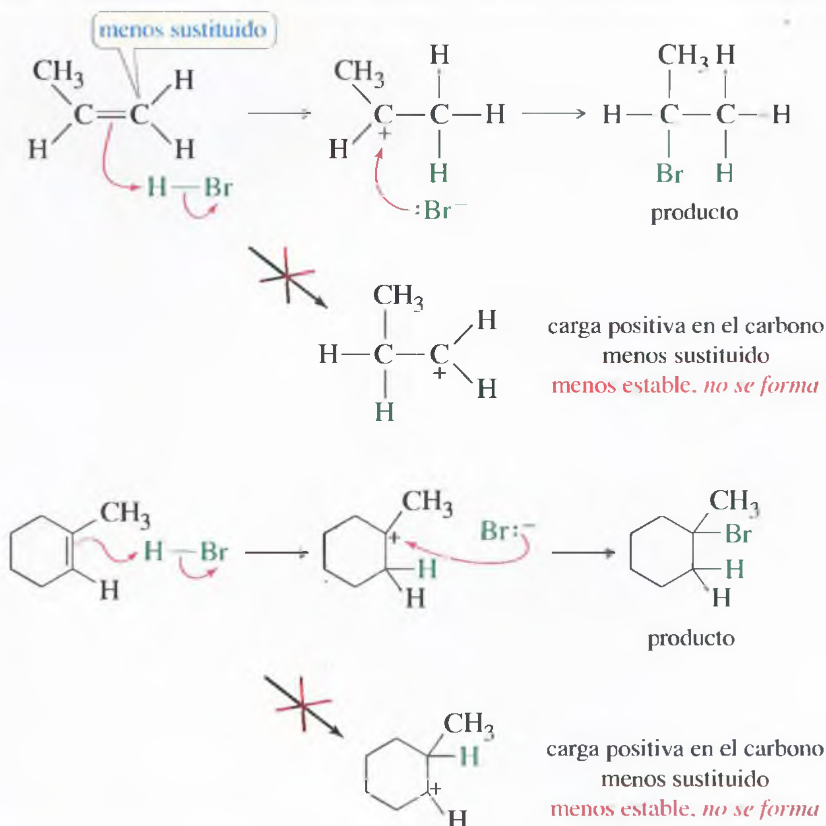


Observe que la protonación de un átomo de carbono de un doble enlace da lugar a un carbocatión en el átomo de carbono que *no* estaba protonado, por lo tanto, el protón se adiciona al extremo del doble enlace que está *menos* sustituido, para dar lugar al *carbocatión más sustituido* (el carbocatión más estable).

La Figura 8.3 muestra ejemplos de adiciones donde el protón se ha adicionado al átomo de carbono menos sustituido del doble enlace. La adición del HBr se dice que es **regioselectiva** porque en cada caso una de las dos posibles orientaciones de adición predomina sobre la otra.

Regla de Markovnikov Un químico ruso, Vladimir Markovnikov, fue el primero que explicó la orientación de la adición del HBr a los alquenos en 1869, estableciendo la siguiente regla:

REGLA DE MARKOVNIKOV: la adición de un ácido protónico (ácido de Brönsted) al doble enlace de un alqueno da lugar a un producto con el protón del ácido enlazado al átomo de carbono que tenga el mayor número de átomos de hidrógeno.

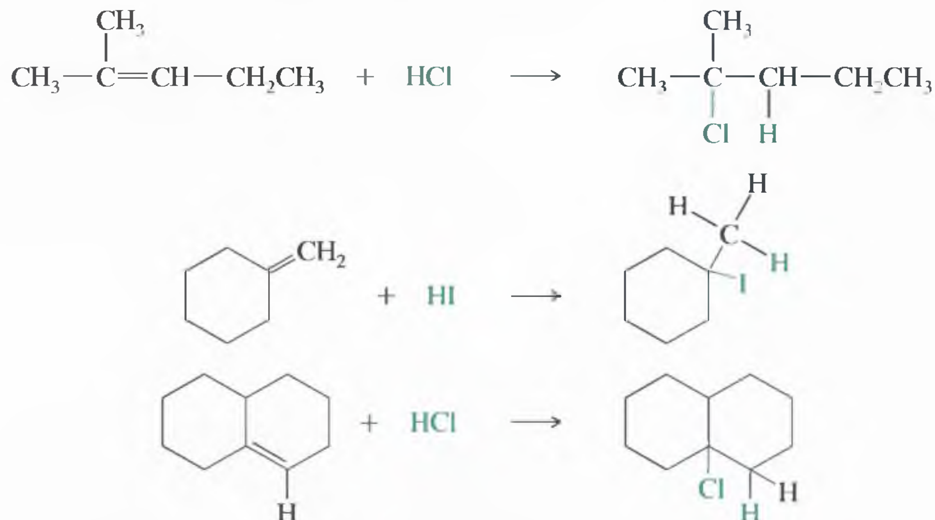


▶ **Figura 8.3**
Un electrófilo se adiciona al extremo menos sustituido del doble enlace para formar el carbocatión más sustituido (y por tanto más estable).

Ésta es la **regla de Markovnikov**. Se dice que las reacciones que se adhieren a esta regla siguen la **orientación de Markovnikov** y que se obtiene el **producto Markovnikov**. A menudo interesa adicionar a los dobles enlaces de los alquenos electrófilos diferentes a protones ácidos. La regla de Markovnikov se puede generalizar a una amplia variedad de otras adiciones electrofílicas de forma que genere el carbocatión más estable.

REGLA DE MARKOVNIKOV (ampliada): en una adición electrofílica a un alqueno, el electrófilo se añade de forma que genere el intermedio más estable.

Igual que el HBr, el HCl y el HI se adicionan a los dobles enlaces de los alquenos y también siguen la regla de Markovnikov, por ejemplo:



PROBLEMA 8.1

Prediga los productos mayoritarios de las siguientes reacciones:

(a) $CH_3—CH═CH_2$ + HBr **(b)** 2-metilpropeno + HCl

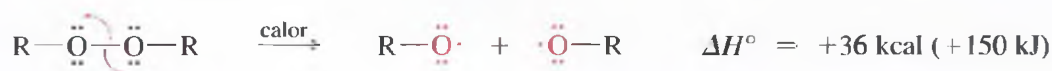
(c) 1-metilciclohexeno + HI **(d)** 4-metilciclohexeno + HBr

PROBLEMA 8.2

Cuando el 1,3-butadieno reacciona con un mol de HBr, se forma 3-bromo-1-buteno y 1-bromo-2-buteno. Proponga un mecanismo que explique la formación de esta mezcla de productos.

8.3B Adición radicalaria de HBr: adición anti-Markovnikov

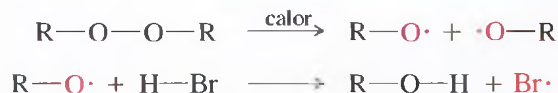
En 1933, M. S. Kharasch y F. W. Mayo mostraron que se formaban **productos anti-Markovnikov** cuando se añadía HBr (pero no HCl o HI) en presencia de peróxidos. Los peróxidos dan lugar a la producción de radicales libres que actúan como catalizadores para acelerar la adición, que transcurre siguiendo un mecanismo diferente. El enlace oxígeno-oxígeno en los peróxidos es bastante débil y se puede romper, dando lugar a dos radicales.



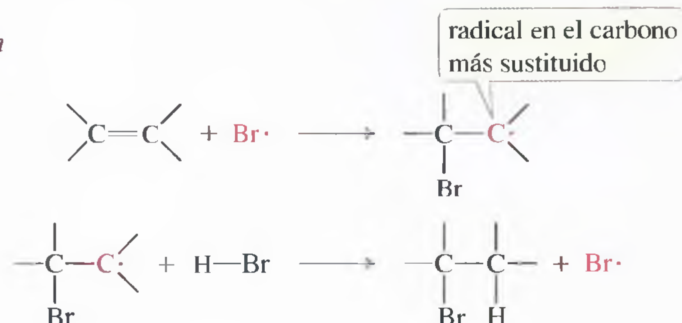
Los radicales alcoxi (R—O·) catalizan la adición anti-Markovnikov del HBr. A continuación se muestra el mecanismo de la reacción en cadena radicalaria.

MECANISMO Adición radicalaria de HBr a un alqueno

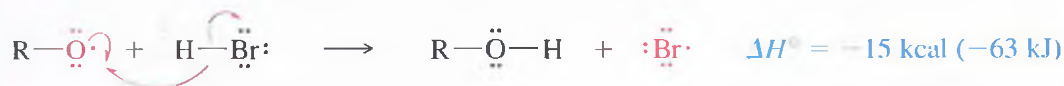
Iniciación



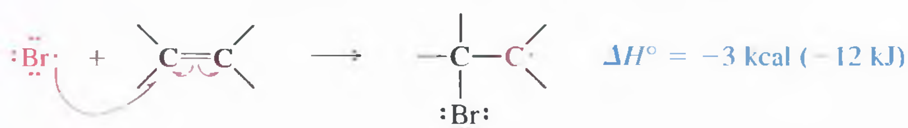
Propagación



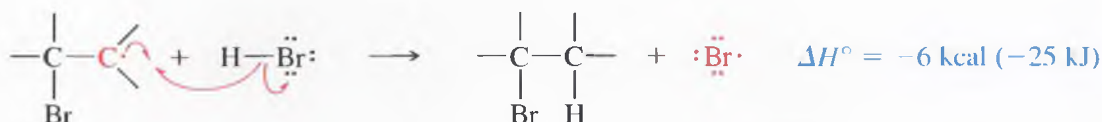
Considerando los pasos individuales, en el paso de iniciación, los radicales libres generados a partir del peróxido reaccionan con HBr para formar radicales bromo.



El radical bromo no tiene completo el octeto de electrones en su capa de valencia, lo que le hace deficiente en electrones y electrofílico. Se adiciona al doble enlace, formando un nuevo radical libre con un electrón sin aparear en el átomo de carbono.



Este radical libre reacciona con una molécula de HBr para formar un enlace C—H y generar otro radical bromo.

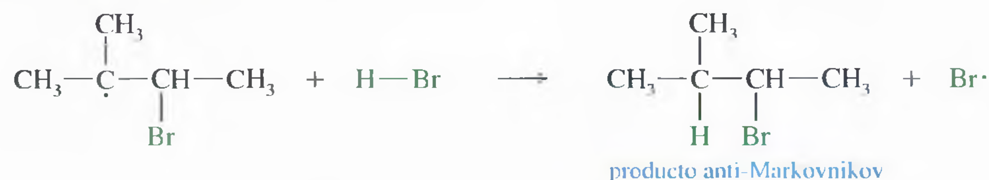


El radical bromo regenerado reacciona con otra molécula de alqueno, continuando la reacción en cadena. Cada paso de propagación comienza con un radical libre y termina con otro radical libre. El número de radicales libres es constante, hasta que se unen y acaba la reacción en cadena.

Adición radicalaria de HBr a alquenos asimétricos A continuación se explicará la orientación anti-Markovnikov encontrada en los productos de la reacción catalizada por peróxido. Cuando el alqueno es asimétrico, la adición del radical bromo al extremo secundario del doble enlace da lugar a un radical terciario.



Como se vio en la protonación de un alqueno, el electrófilo (en este caso, Br·) se adiciona al extremo menos sustituido del doble enlace y el radical se forma en el carbono más sustituido para formar el radical libre más estable. Este intermedio reacciona con HBr para dar lugar al producto anti-Markovnikov, en el que el hidrógeno se inserta en el extremo más sustituido del doble enlace: el extremo que comenzó con *menos* hidrógenos.



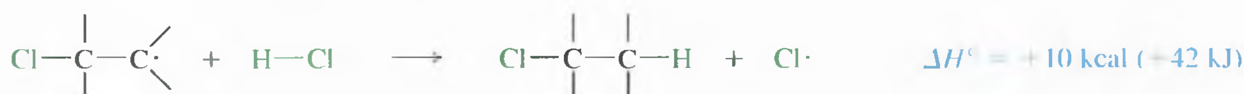
SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS
Estabilidad de los radicales:
3° > 2° > 1° > $\cdot CH_3$



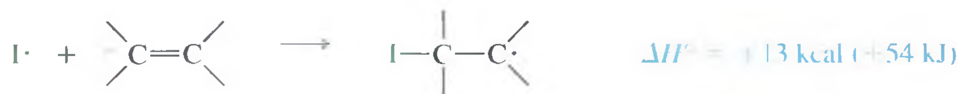
Observe que ambos mecanismos propuestos para la adición de HBr a un alqueno (con y sin peróxidos) siguen la regla de Markovnikov ampliada. En ambos casos, el electrófilo se inserta en el extremo menos sustituido del doble enlace para dar el carbocatión o el radical libre más estable. En la reacción iónica el electrófilo es el H^+. En la reacción radicalaria catalizada por peróxidos el electrófilo es el Br·.

Muchos se preguntarán por qué la reacción con orientación de Markovnikov no tiene lugar en presencia de peróxidos, simultáneamente con la reacción en cadena radicalaria. En realidad se produce, pero la reacción catalizada por peróxidos es mucho más rápida que la reacción iónica. Si sólo hay una pequeña cantidad de peróxido, se produce una mezcla de productos Markovnikov y anti-Markovnikov; si hay una cantidad de peróxido apreciable, la reacción en cadena radicalaria es mucho más rápida que la reacción iónica sin catalizar y sólo se observa el producto anti-Markovnikov.

Esta orientación inversa en presencia de peróxidos se conoce como **efecto peróxido**; sólo se produce en la adición de HBr a alquenos. La reacción de un radical alquilo con HCl es muy endotérmica, por lo que la reacción en cadena radicalaria no es efectiva para la adición de HCl.

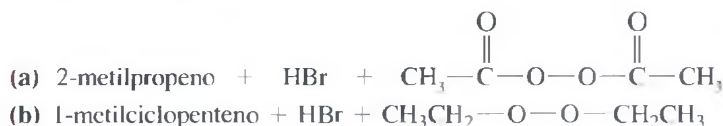


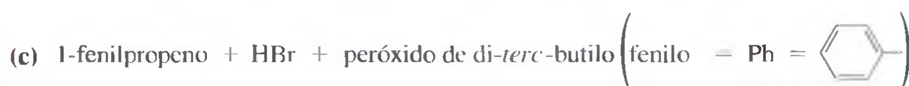
De forma similar, la reacción de un átomo de yodo con un alqueno es muy endotérmica, por lo que no se observa la adición radicalaria de HI. Sólo el HBr tiene la reactividad apropiada para que se produzca cada paso de la reacción en cadena radicalaria.



PROBLEMA 8.3

Prediga los productos mayoritarios de las reacciones siguientes y proponga mecanismos que expliquen esta predicción.





SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Recuerde representar completas las estructuras, incluyendo todos los enlaces y cargas, cuando escriba un mecanismo o determine el transcurso de una reacción.

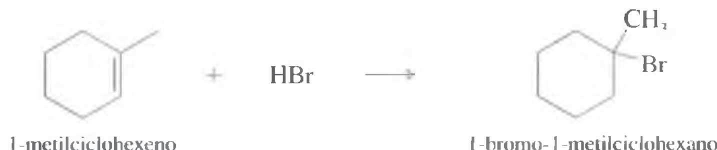
PROBLEMA RESUELTO 8.1

Explique cómo realizaría las siguientes reacciones:

(a) Transformar 1-metilciclohexeno en 1-bromo-1-metilciclohexano.

SOLUCIÓN

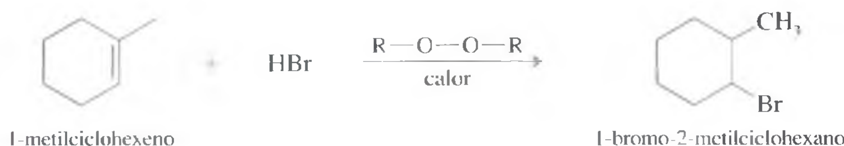
Esta síntesis requiere la adición de HBr a un alqueno con orientación de Markovnikov. La adición iónica de HBr da lugar al producto deseado.



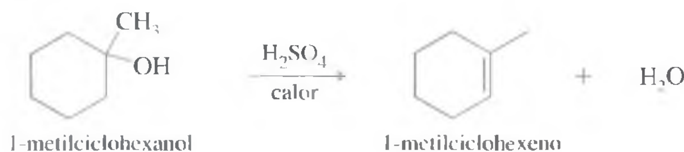
(b) Transformar 1-metilciclohexanol en 1-bromo-2-metilciclohexano.

SOLUCIÓN

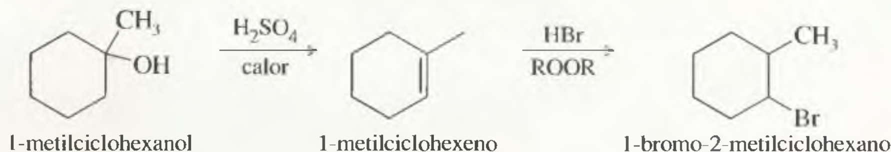
Esta síntesis requiere la conversión de un alcohol a un bromuro de alquilo con el átomo de bromo en el átomo de carbono vecino. Se trata de un producto anti-Markovnikov, que se podría formar mediante la adición catalizada por radicales de HBr a 1-metilciclohexeno.



El 1-metilciclohexeno se sintetiza fácilmente mediante la deshidratación de 1-metilciclohexanol. El alqueno más sustituido es el producto deseado.



La síntesis en dos pasos se resume como sigue:



PROBLEMA 8.4

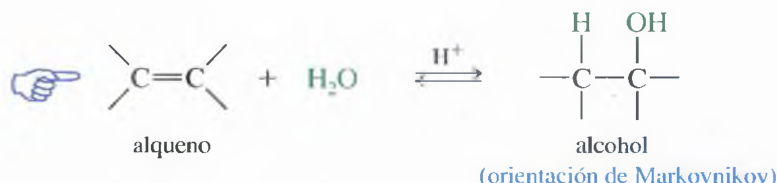
Explique cómo llevaría a cabo las siguientes reacciones:

(a) 1- buteno ⟶ 1-bromobutano
(b) 1-buteno ⟶ 2-bromobutano
(c) 2-metilciclohexanol ⟶ 1-bromo-1-metilciclohexano
(d) 2-metil-2-butanol ⟶ 2-bromo-3-metilbutano

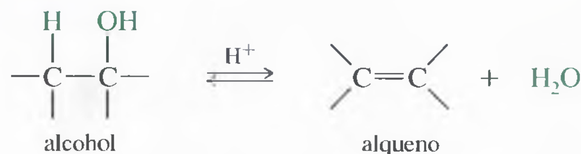
8.4 Adición de agua: hidratación de alquenos

Un alqueno puede reaccionar con agua en presencia de un ácido fuerte como catalizador para formar un alcohol. Formalmente, esta reacción es una **hidratación** (adición de agua) con un átomo de hidrógeno que se adiciona a un carbono y un grupo hidroxilo que se adiciona al otro. La hidratación de un alqueno es la reacción inversa a la deshidratación, ya estudiada en la Sección 7.10.

Hidratación de un alqueno



Deshidratación de un alcohol



Para la deshidratación de alcoholes se utiliza un ácido deshidratante concentrado (como el H_2SO_4 o el H_3PO_4) para que el equilibrio se desplace a favor del alqueno. Por otra parte, la hidratación de un alqueno se lleva a cabo añadiendo un exceso de agua para que el equilibrio se desplace a favor del alcohol.

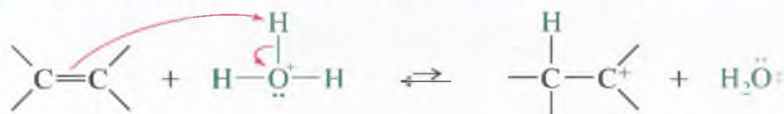
8.4A Mecanismo de hidratación

El *principio de reversibilidad microscópica* afirma que cuando una reacción que se produce en un sentido y la reacción que se produce en sentido contrario transcurren en las mismas condiciones (como en un equilibrio), las dos reacciones siguen el mismo proceso desde el punto de vista microscópico. Las reacciones de hidratación y deshidratación son dos reacciones opuestas en equilibrio, por lo tanto, deben seguir un mecanismo común de reacción. Es lógico que los intermedios y los estados de transición de menor energía para la reacción inversa sean los mismos que los de la reacción directa, aunque en sentido contrario.

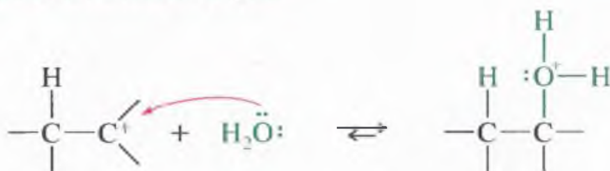
De acuerdo con el principio de reversibilidad microscópica, se puede escribir el mecanismo de hidratación invirtiendo el orden de los pasos de deshidratación (Sección 7.10). La protonación de un doble enlace forma un carbocatión. El ataque nucleofílico del agua, seguido de la pérdida de un protón, da lugar al alcohol.

MECANISMO Hidratación de un alqueno catalizada por un ácido

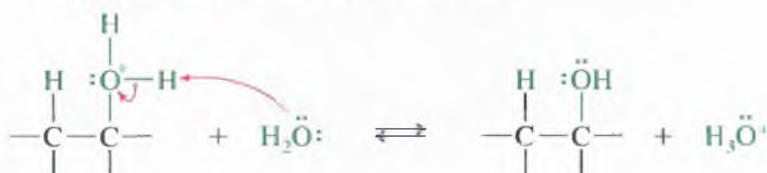
Paso 1: la protonación del doble enlace forma un carbocatión.



Paso 2: ataque nucleofílico del agua.

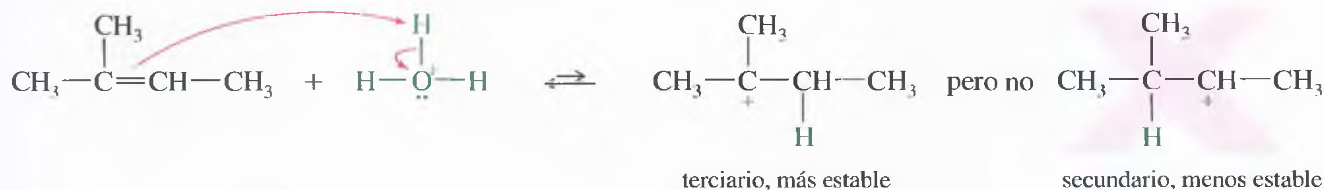


Paso 3: desprotonación para dar lugar al alcohol.

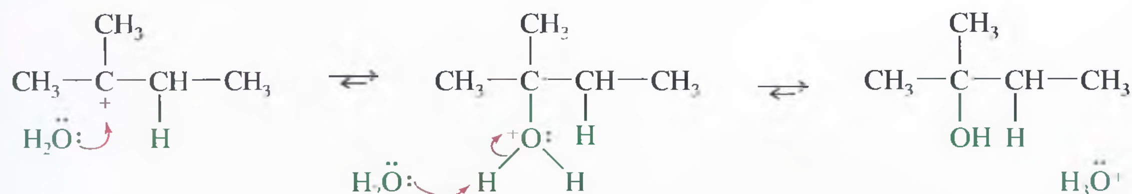


8.4B Orientación de hidratación

El paso 1 del mecanismo de hidratación es similar al primer paso de la adición de HBr. El protón se añade al extremo *menos* sustituido del doble enlace para formar el carbocatión *más* sustituido. El agua ataca al carbocatión para dar lugar (después de la pérdida de un protón) al alcohol con el grupo —OH en el carbono más sustituido. Igual que en la adición de los haluros de hidrógeno, la hidratación es *regioselectiva*: sigue la regla de Markovnikov, dando un producto en el que el nuevo hidrógeno se ha añadido al extremo menos sustituido del doble enlace. Considérese la hidratación del 2-metil-2-buteno:

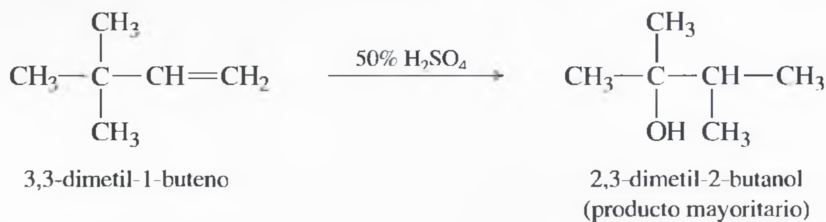


El protón se añade al extremo menos sustituido del doble enlace, por lo que la carga positiva aparece en el extremo más sustituido. El agua ataca al carbocatión para formar el alcohol protonado.



La reacción ha seguido la regla de Markovnikov. El protón se ha añadido al extremo del doble enlace que tiene más hidrógenos (es decir, el extremo menos sustituido) y el grupo —OH se ha añadido al extremo más sustituido.

Igual que otras reacciones en las que están implicados carbocationes intermedios, la hidratación puede transcurrir con reordenamiento; por ejemplo, cuando el 3,3-dimetil-1-buteno experimenta una hidratación catalizada por un ácido, el producto mayoritario que se obtiene se explica por un reordenamiento del carbocatión intermedio.



SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Para predecir los productos que se obtienen en las adiciones electrofílicas, represente primero la estructura del carbocatión (u otro intermedio) que se obtiene del ataque electrofílico.

PROBLEMA 8.5

Proponga un mecanismo para mostrar cómo el 3,3-dimetil-1-buteno reacciona con H_2SO_4 diluido para obtener 2,3-dimetil-2-butanol y una pequeña cantidad de 2,3-dimetil-2-buteno.

PROBLEMA 8.6

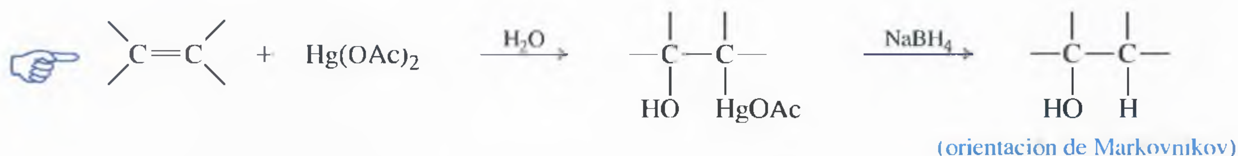
Prediga los productos de las siguientes reacciones de hidratación:
(a) 1-metilciclopenteno + ácido diluido
(b) 2-fenilpropeno + ácido diluido
(c) 1-fenilciclohexeno + ácido diluido

8.5 Hidratación mediante oximercuriación-desmercuriación

Muchos alquenos no experimentan fácilmente hidratación en disoluciones acuosas ácidas. Algunos alquenos son prácticamente insolubles en estas disoluciones, y otros experimentan reacciones colaterales como la polimerización o se carbonizan en condiciones fuertemente ácidas. En algunos casos, el equilibrio global favorece preferentemente al alqueno antes que al alcohol. Si las energías son desfavorables, la reacción tampoco se produce aunque se añada un catalizador.

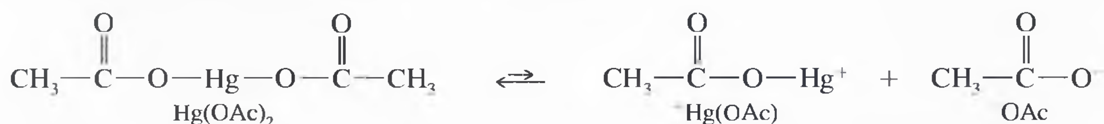
La oximercuriación-desmercuriación es otro método para convertir los alquenos en alcoholes con orientación de Markovnikov. La oximercuriación-desmercuriación funciona con muchos alquenos que no experimentan con facilidad la hidratación directa y transcurre en condiciones moderadas. No se forman carbocationes libres, por lo que no hay reordenamientos.

Oximercuriación-desmercuriación



(orientación de Markovnikov)

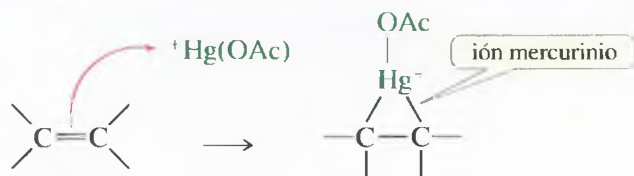
El reactivo para la mercuriación es el acetato de mercurio (II), $Hg(OCOCH_3)_2$, abreviado, $Hg(OAc)_2$. Hay varias teorías de cómo actúa este reactivo como electrófilo, pero la más sencilla es que el acetato de mercurio se disocia ligeramente para formar un derivado del mercurio cargado positivamente, $Hg(OAc)^+$.



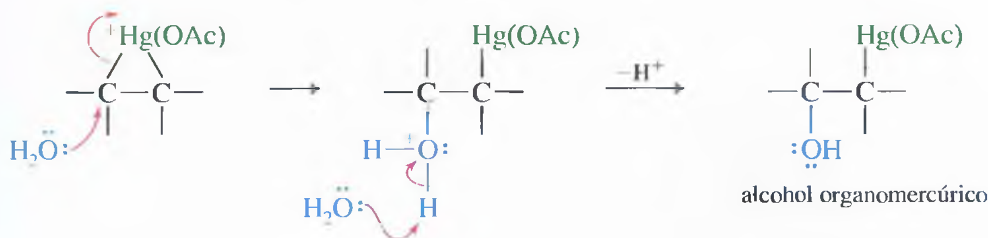
La **oximercuriación** implica un ataque electrofílico al doble enlace por el derivado de mercurio cargado positivamente. El producto es un ión *mercurinio*, un catión organometálico que contiene un anillo de tres miembros. En el segundo paso, el agua del disolvente ataca al ión mercurinio para formar (después de la desprotonación) un alcohol organomercúrico.

MECANISMO Oximercuriación de un alqueno

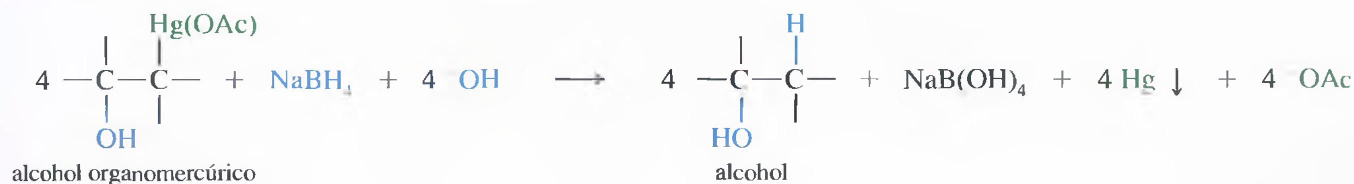
Paso 1: el ataque electrofílico da lugar a un ión mercurinio.



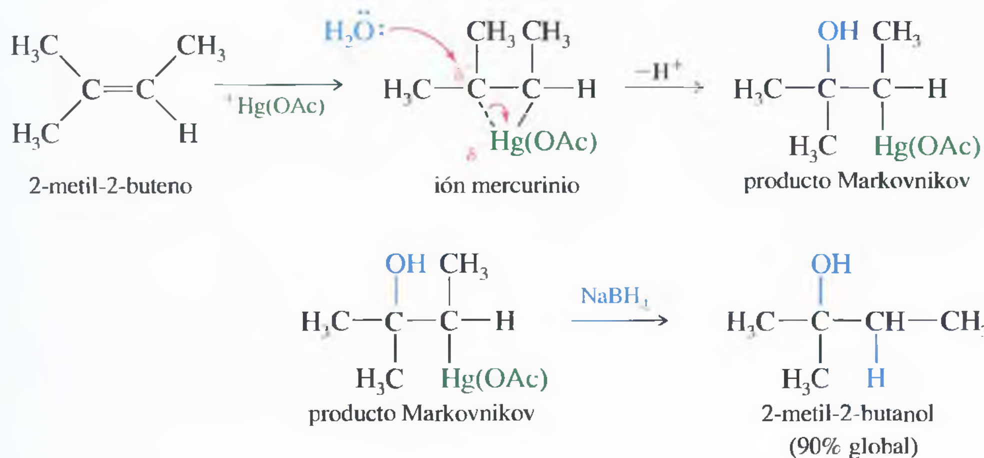
Paso 2: el agua abre el anillo para dar lugar a un alcohol organomercúrico.



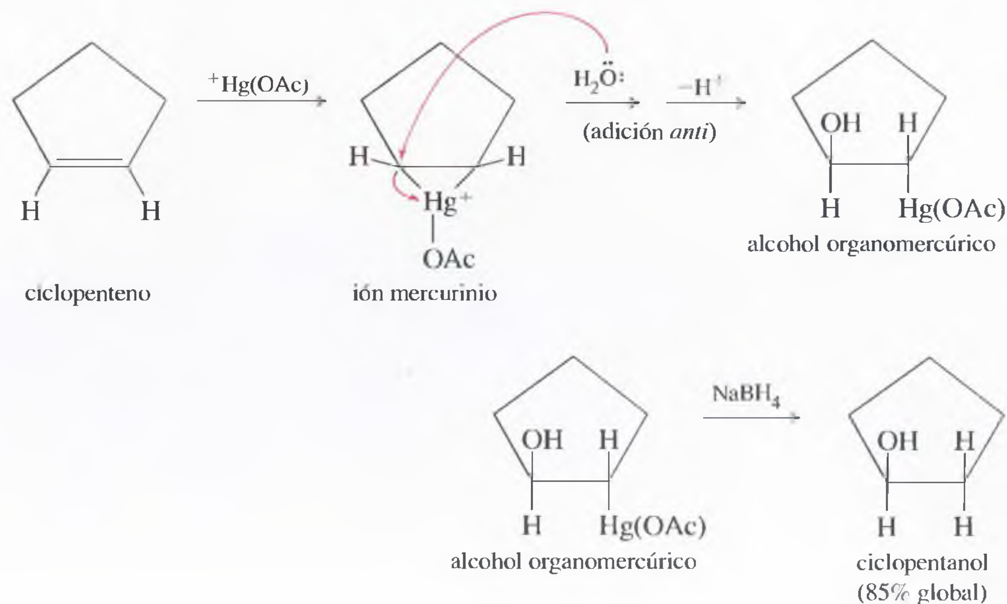
El segundo paso es la **desmercuriación** para eliminar el mercurio. El borohidruro de sodio ($NaBH_4$, un agente reductor) reemplaza el fragmento de acetato de mercurio por **hidrógeno**.



La oximercuriación-desmercuriación de un alqueno no simétrico generalmente da lugar a productos de adición con una orientación de Markovnikov, como puede verse en la oximercuriación del 2-metil-2-buteno. En este caso, el ión mercurinio tiene una considerable cantidad de carga positiva en el átomo de carbono más sustituido. El ataque del agua se produce en el carbono más electrofílico, dando lugar a una orientación de Markovnikov. El electrófilo, $Hg(OAc)^+$, permanece enlazado al extremo menos sustituido del doble enlace. La reducción del alcohol organomercúrico produce el alcohol Markovnikov: 2-metil-2-butanol.



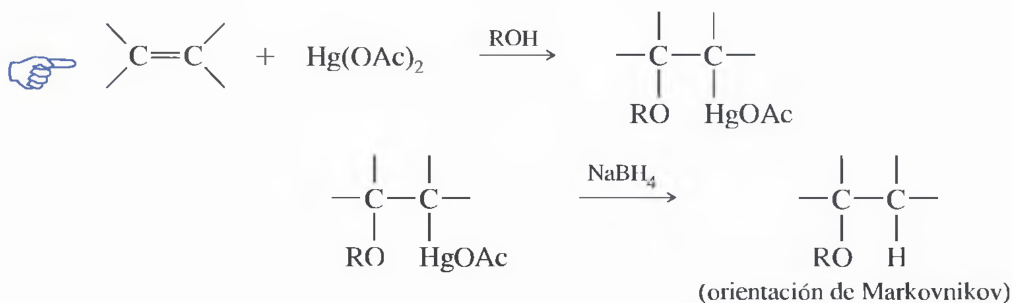
La siguiente reacción muestra la oximercuriación-desmercuriación de ciclopenteno a ciclopentanol. El ataque del agua al ión mercurinio se produce por la cara del anillo opuesta a la cara en que se encuentra insertado el átomo de mercurio. Una adición (de las dos especies reactivas: electrofílica y nucleofílica) por lados opuestos al doble enlace se conoce como **adición *anti***; por el contrario, la adición de dos grupos por la misma cara del doble enlace se conoce como **adición *sin***.



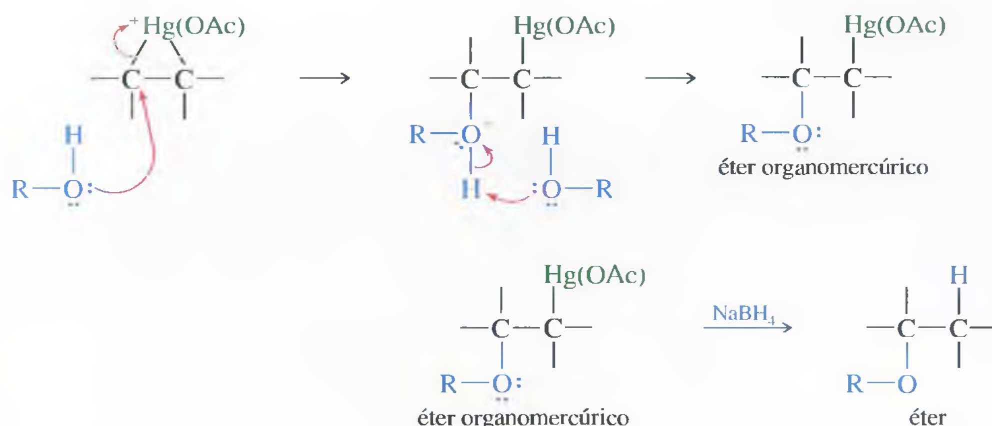
De los métodos que se han visto para la hidratación Markovnikov de los alquenos, la oximercuriación-desmercuriación es la que se utiliza con más frecuencia en el laboratorio. Con ella se obtienen mejores rendimientos que con la hidratación directa catalizada por ácidos, evita la posibilidad de reordenamientos y no implica condiciones drásticas. También tiene desventajas, ya que los compuestos organomercúricos son altamente tóxicos, por lo que deben manipularse con mucho cuidado.

8.6 Alcoximercuriación-desmercuriación

Cuando la mercuriación se produce en un disolvente alcohólico, el alcohol sirve como nucleófilo para atacar el ión mercurinio. El producto resultante contiene un grupo alcoxilo (—O—R). La **alcoximercuriación-desmercuriación** transforma los alquenos en éteres, mediante adición formal de un alcohol al doble enlace del alqueno (orientación de Markovnikov)



Como se ha visto, un alqueno reacciona para formar un ión mercurinio que es atacado por el disolvente nucleofílico. El ataque por el alcohol (disolvente) produce un éter organomercúrico que puede ser reducido a otro éter.



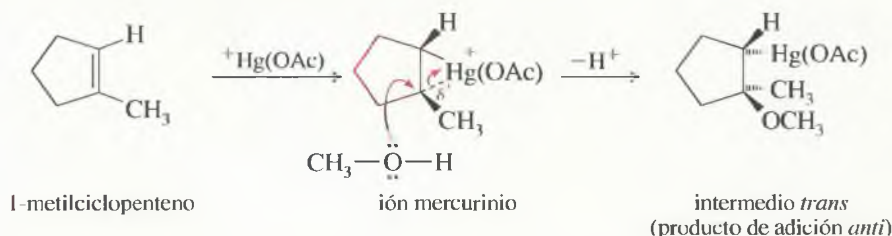
El disolvente ataca al ión mercurinio en el extremo *más* sustituido del doble enlace (donde hay más carga δ^+), produciendo orientación de Markovnikov en la adición. El grupo Hg(OAc) permanece en el extremo *menos* sustituido del doble enlace. La reducción da lugar al producto Markovnikov, con el hidrógeno en el extremo menos sustituido del doble enlace.

PROBLEMA RESUELTO 8.2

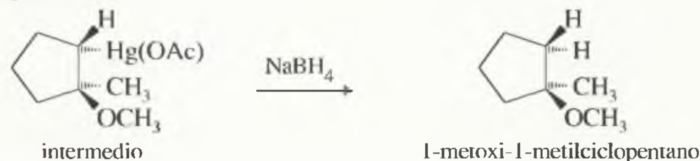
Muestre los intermedios y los productos que se obtienen de la alcoximercuriación-desmercuriación del 1-metilciclopenteno, utilizando metanol como disolvente.

SOLUCIÓN

El acetato de mercurio se añade al 1-metilciclopenteno para obtener el ión cíclico mercurinio. Este ión tiene una considerable cantidad de carga positiva en el átomo de carbono terciario más sustituido. El metanol ataca a este carbono.



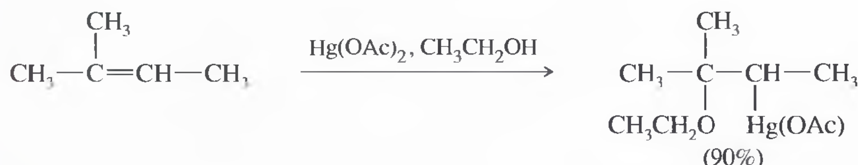
La reducción del intermedio da lugar al producto Markovnikov: 1-metoxi-1-metilciclopentano.



El mercurio y sus derivados se utilizaron durante siglos como ingredientes en preparados antibacterianos, cremas para la piel y antisépticos. Los compuestos de mercurio son bastante tóxicos. En el cuerpo humano, se combina con los grupos tioles de los enzimas, inactivándolos, y se producen daños en el cerebro y en los riñones, que con frecuencia causan la muerte.

PROBLEMA 8.7

(a) Proponga un mecanismo para la siguiente reacción:



(b) Formule los productos que se obtienen cuando este intermedio se reduce con borohidruro de sodio.

PROBLEMA 8.8

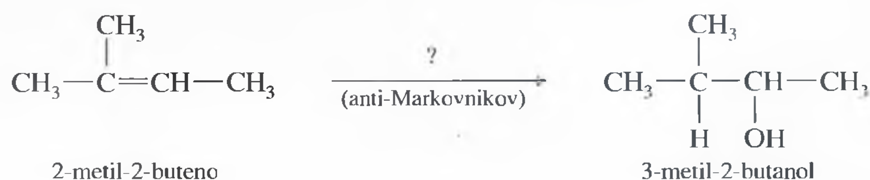
Prediga los productos mayoritarios de las siguientes reacciones:
(a) 1-metilciclohexeno + $Hg(OAc)_2$ acuoso.
(b) El producto del apartado (a) tratado con $NaBH_4$.
(c) 4-clorocicloheptenο + $Hg(OAc)_2$ en CH_3OH.
(d) El producto del apartado (c) con $NaBH_4$.

PROBLEMA 8.9

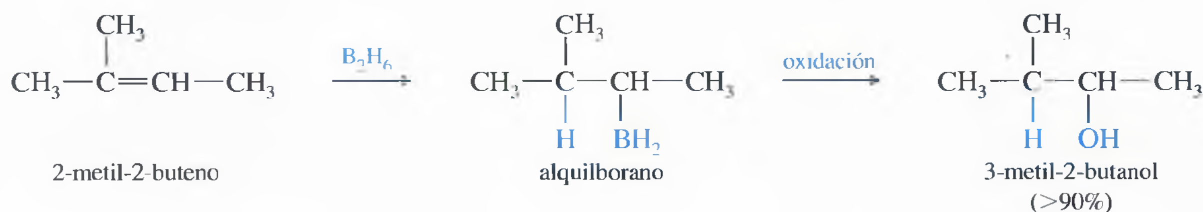
Explique cómo llevaría a cabo las siguientes reacciones:
(a) 2-metil-1-penteno → 2-metil-2-pentanol
(b) 1-buteno → 2-metoxibutano
(c) 1-yodo-2-metilciclopentano → 1-metilciclopentanol

8.7 Hidroboración de alquenos

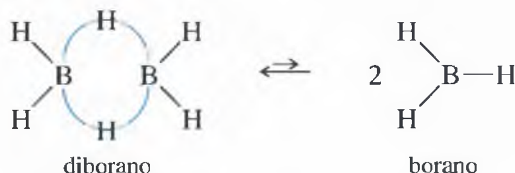
Se han visto dos métodos para hidratar un alqueno con orientación de Markovnikov. ¿Qué se necesita para transformar un alqueno en un alcohol anti-Markovnikov? Por ejemplo, la siguiente transformación no se puede llevar a cabo utilizando los procedimientos de hidratación que se han utilizado hasta ahora.



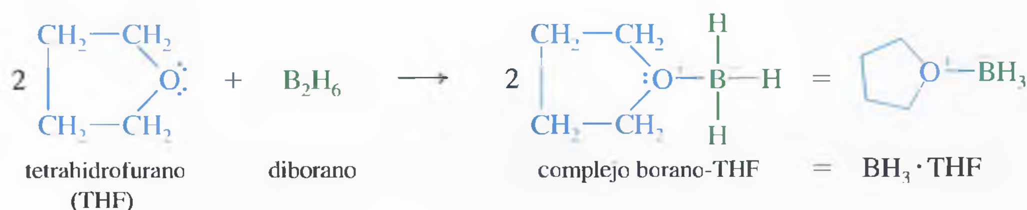
Esta deshidratación anti-Markovnikov era imposible hasta que H. C. Brown, de Purdue University, descubrió que el diborano (B_2H_6) se adicionaba a los alquenos con orientación anti-Markovnikov para formar alquilboranos, los cuales podían oxidarse para formar un alcohol anti-Markovnikov. Este descubrimiento condujo al desarrollo de un gran campo en la química del borano, por lo cual Brown recibió el premio Nobel de Química en 1979.



El diborano (B_2H_6) es un dímero compuesto de dos moléculas de borano (BH_3). El enlace en el diborano no es convencional, utiliza enlaces tricéntricos (con forma de banana) con protones en el medio de ellos. El diborano está en equilibrio con una pequeña cantidad de borano (BH_3), un ácido fuerte de Lewis con sólo seis electrones de valencia.

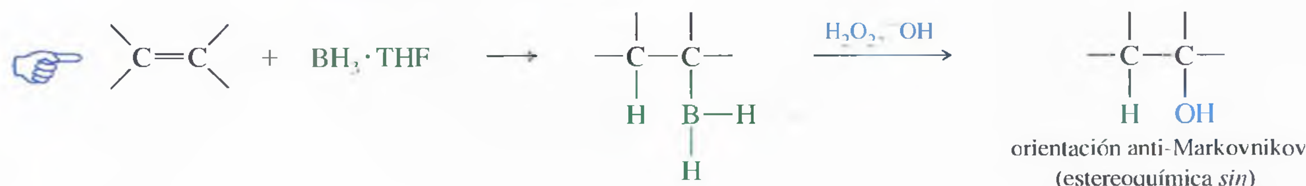


El diborano es un gas tóxico, inflamable y explosivo. Es más fácil utilizarlo como un complejo con tetrahidrofurano (THF), un éter cíclico. Este complejo reacciona como el diborano y la solución se puede manipular, medir y transferir fácilmente.



El reactivo $BH_3 \cdot THF$ es la forma en que el borano normalmente se utiliza como reactivo en reacciones orgánicas. El BH_3 se añade al doble enlace de un alqueno y se obtiene un alquilborano. El peróxido de hidrógeno básico oxida al alquilborano a alcohol. La hidroboración-oxidación convierte los alquenos en alcoholes añadiendo agua al doble enlace, con orientación anti-Markovnikov.

Hidroboración-oxidación:

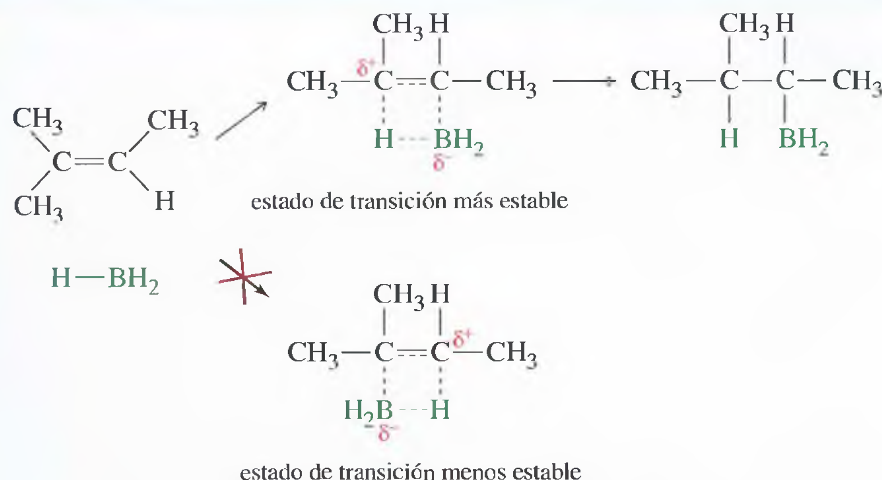


8.7A Mecanismo de hidroboración

El borano es un compuesto deficiente en electrones, sólo tiene seis electrones de valencia, por lo que el átomo de boro no tiene octeto. La tendencia a adquirir un octeto es lo que da lugar a que se formen esas estructuras de enlaces inusuales (por ejemplo, enlaces «banana») que se encuentran en los compuestos de boro. Al ser un compuesto deficiente en electrones, el BH_3 es un electrófilo fuerte, capaz de unirse al doble enlace (Figura 8.4.) Se cree que esta **hidroboración** del doble enlace se produce en un solo paso, con el átomo de boro unido al extremo menos sustituido del doble enlace.

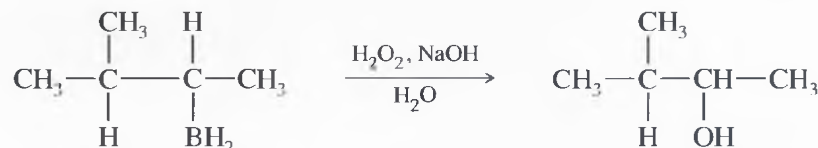
En el estado de transición, el átomo de boro electrofílico substrae electrones del enlace pi y el carbono del otro extremo del doble enlace adquiere una carga positiva parcial. Esta carga parcial es más estable en los átomos de carbono más sustituidos. El producto muestra al boro enlazado al extremo menos sustituido del doble enlace y al hidrógeno enlazado al extremo más sustituido. Además, el impedimento estérico favorece la adición de boro al extremo del doble enlace menos impedido, menos sustituido.

MECANISMO Hidroboración de un alqueno



◀ **Figura 8.4**
El borano se añade al doble enlace en un solo paso. El boro se adiciona al carbono menos impedido, menos sustituido, y el hidrógeno se adiciona al carbono más sustituido.

El segundo paso es la oxidación del átomo de boro, desplazándolo del carbono y sustituyéndolo por un grupo hidroxilo (—OH). El peróxido de hidrógeno (HOOH o H_2O_2) en solución acuosa de hidróxido de sodio se utiliza para llevar a cabo esta oxidación.



La hidratación de un alqueno por hidroboración-oxidación es otro ejemplo de reacción que no sigue la regla de Markovnikov (el producto es anti-Markovnikov), pero sigue el razonamiento que se utiliza en ella. El átomo de boro electrofílico se añade al extremo *menos* sustituido del doble enlace, alojando la carga positiva (y el átomo de hidrógeno) en el extremo más sustituido.

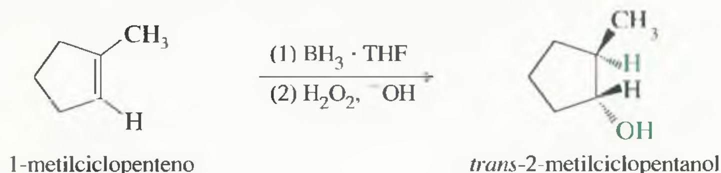
PROBLEMA RESUELTO 8.3

Explique cómo transformaría 1-metilciclopentanol en 2-metilciclopentanol.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS
Trabaje hacia atrás en las síntesis con múltiples pasos.

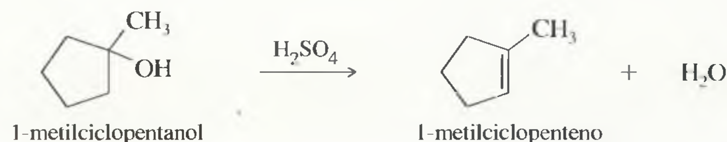
SOLUCIÓN

Trabajando hacia atrás (retrosíntesis), utilice la hidroboración-oxidación para obtener 2-metilciclopentanol a partir de 1-metilciclopenteno. El uso de los reactivos (1) y (2) por encima y por debajo de la flecha de la reacción indica pasos individuales en una secuencia de dos pasos.



El 2-metilciclopentanol que se obtiene de esta síntesis es el isómero *trans* puro. La estereoquímica de este producto se explica en la Sección 8.7C.

El 1-metilciclopenteno es el alqueno más sustituido que se obtiene de la deshidratación del 1-metilciclopentanol.



PROBLEMA 8.10

Prediga los productos mayoritarios de las siguientes reacciones:

(a) Propeno + $BH_3 \cdot$ THF.
(b) El producto del apartado (a) + H_2O_2/OH^-.
(c) 2-metil-2-penteno + $BH_3 \cdot$ THF.
(d) El producto del apartado (c) + H_2O_2/OH^-.
(e) 1-metilciclohexeno + $BH_3 \cdot$ THF.
(f) El producto del apartado (e) + H_2O_2/OH^-.

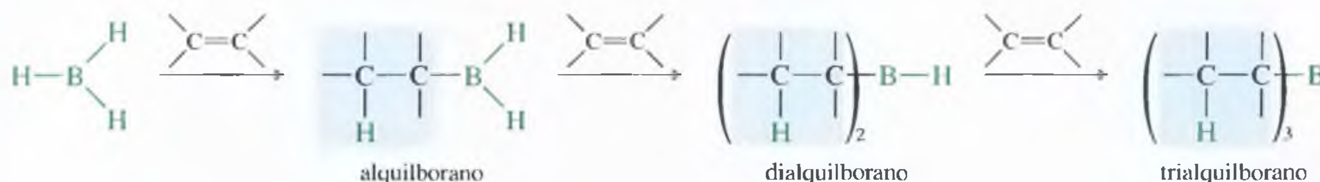
PROBLEMA 8.11

Explique cómo llevaría a cabo las siguientes reacciones:

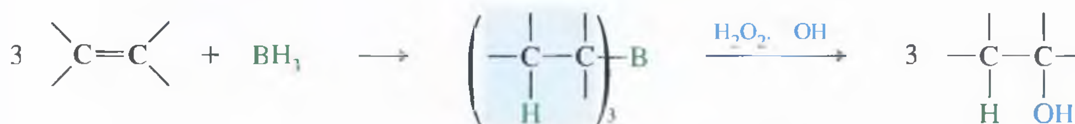
(a) 1-buteno → 1-butanol **(b)** 1-buteno → 2-butanol
(c) 2-bromo-2,4-dimetilpentano → 2,4-dimetil-3-pentanol

8.7B Estequiometría de la hidroboración

Para simplificar, se ha omitido el hecho de que tres moles de un alqueno reaccionan con cada mol de BH_3. Cada grupo B-H del BH_3 se puede adicionar al doble enlace de un alqueno. La primera adición forma un alquilborano, la segunda un dialquilborano y la tercera un trialquilborano.



Resumen

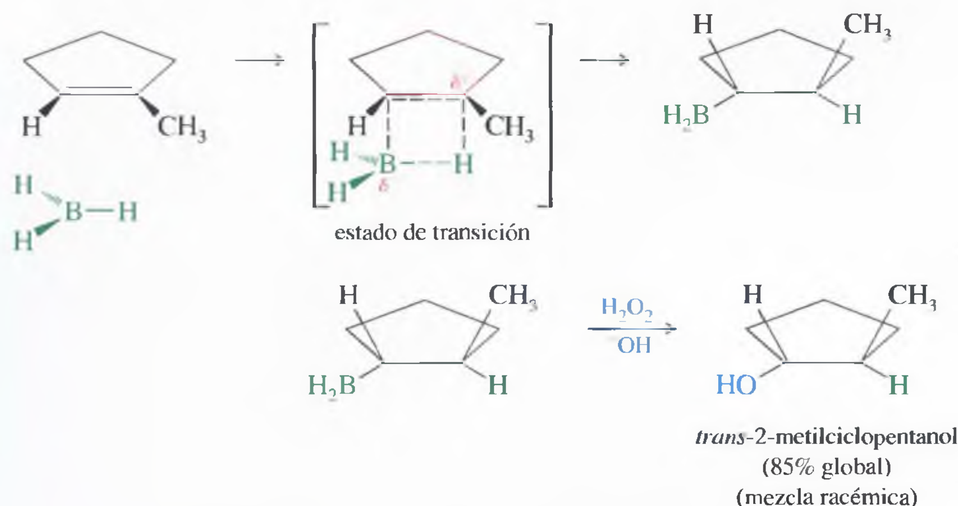


Los trialquilboranos reaccionan como ya se ha explicado y se oxidan para dar lugar a alcoholes anti-Markovnikov. Los trialquilboranos son bastante voluminosos, por lo que refuerzan la preferencia del boro a unirse a los átomos de carbono menos impedidos del doble enlace. Los boranos con frecuencia se representan como 1:1 monoalquilboranos para simplificar su estructura y enfatizar la parte orgánica de la molécula.

8.7C Estereoquímica de la hidroboración

La adición simultánea del boro y del hidrógeno al doble enlace, como se muestra en la Figura 8.4, da lugar a una *adición sin*: el boro y el hidrógeno se adicionan por la *misma cara* del doble enlace (si se adicionaran por las caras opuestas, el proceso sería una *adición anti*).

La estereoquímica de la hidroboración-oxidación del 1-metilciclopenteno se muestra a continuación. El boro y el hidrógeno se insertan por el mismo lado del doble enlace (*sin*) para dar lugar a un trialquilborano. La oxidación del trialquilborano reemplaza al boro por un grupo hidroxilo en la misma posición estereoquímica. El producto final es el *trans*-2-metilciclopentanol. Se espera una mezcla racémica porque se forma un producto quiral a partir de reactivos aquirales.



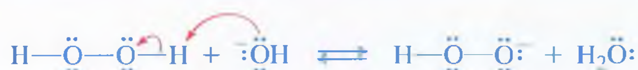
trans-2-metilciclopentanol
(85% global)
(mezcla racémica)

El segundo paso (oxidación del borano a alcohol) transcurre con retención de configuración. El ión hidroperóxido se añade al borano, haciendo que el grupo alquilo emigre desde el boro hasta el oxígeno. El grupo alquilo emigra con retención de configuración porque se mueve con su par de electrones y no altera la estructura tetraédrica del

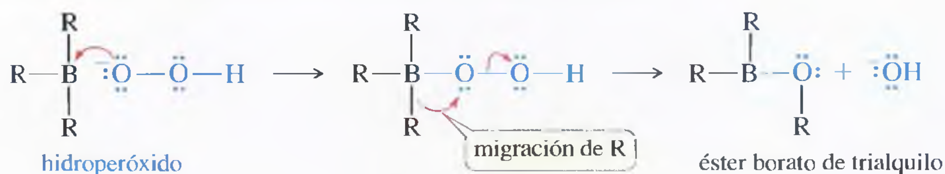
átomo de carbono que emigra. La hidrólisis del éster borato de trialquilo da lugar a la formación del alcohol.

MECANISMO Oxidación de un trialquilborano

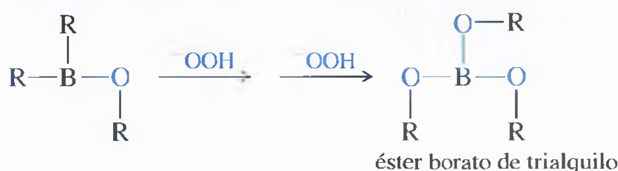
Formación del ion hidroperóxido



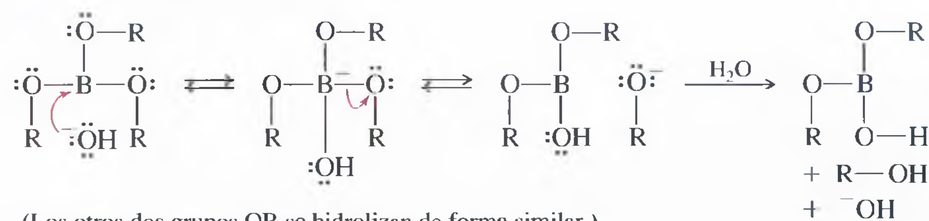
Adición de hidroperóxido y migración del grupo alquilo



Oxidación de los otros dos grupos alquilo



Hidrólisis del éster borato

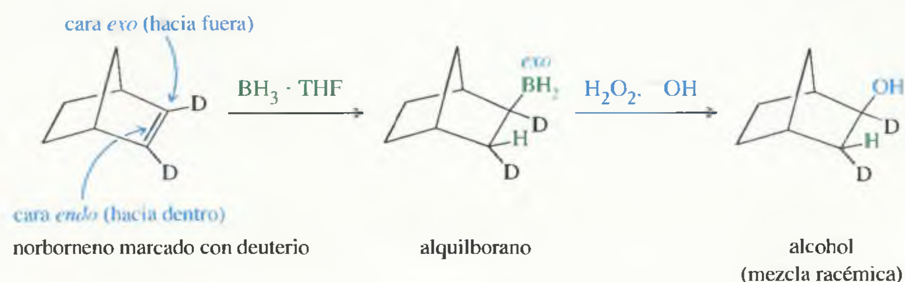


(Los otros dos grupos OR se hidrolizan de forma similar.)

La hidroboración de alquenos es otro ejemplo de **reacción estereoespecífica**, en la que diferentes estereoisómeros de los compuestos de partida reaccionan para dar lugar a diferentes estereoisómeros como productos. El Problema 8.14 considera los diferentes productos que se forman por hidroboración-oxidación de dos diastereómeros acíclicos.

PROBLEMA RESUELTO 8.4

Una molécula de norborneno marcada con deuterio se sometió a hidroboración-oxidación. Represente las estructuras de los intermedios y de los productos.



SOLUCIÓN

La adición *sin* de BH_3 al doble enlace del norborneno transcurre principalmente desde la cara más accesible hacia fuera (*exo*) del doble enlace. La oxidación da lugar a un producto con el átomo de hidrógeno y el grupo hidroxilo en posiciones *exo*. (La cara interna menos accesible del doble enlace se conoce como cara *endo*.)

PROBLEMA 8.12

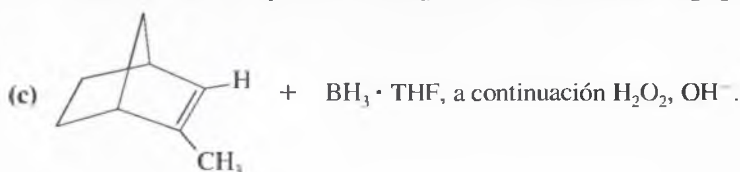
En la hidroboración del 1-metilciclopenteno mostrada en el Problema resuelto 8.3, los reactivos son aquirales y los productos son quirales. El producto es una mezcla racémica de *trans*-2-metilciclopentanol, pero sólo se muestra un enantiómero. Explique cómo se forma el otro enantiómero.

PROBLEMA 8.13

Prediga los productos mayoritarios de las reacciones siguientes. Incluya la estereoquímica donde sea aplicable.

(a) 1-metilciclohepteno + $BH_3 \cdot THF$, a continuación H_2O_2, OH^-.

(b) *Trans*-4,4-dimetil-2-penteno + $BH_3 \cdot THF$, a continuación H_2O_2, OH^-.

(c)


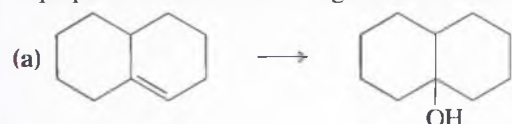
PROBLEMA 8.14

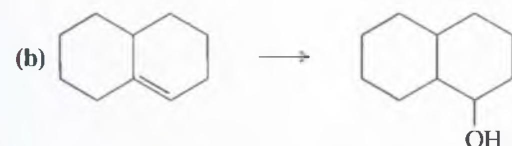
(a) Cuando el (*Z*)-3-metil-3-hexeno experimenta hidroboración-oxidación, se forman dos productos isómeros. Represente sus estructuras y señale cada átomo de carbono asimétrico como (*R*) o (*S*). ¿Qué relación hay entre esos isómeros?

(b) Repita el apartado (a) para el (*E*)-3-metil-3-hexeno. ¿Qué relación hay entre los productos formados a partir del (*Z*)-3-metil-3-hexeno y a partir del (*E*)-3-metil-3-hexeno?

PROBLEMA 8.15

Explique cómo realizaría las siguientes transformaciones:

(a)


(b)


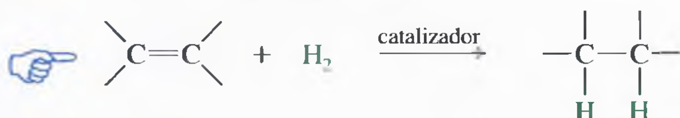
(c) 1-metilcicloheptanol → 2-metilcicloheptanol

PROBLEMA 8.16

Cuando se adiciona HBr al doble enlace del 1,2-dimetilciclopenteno, el producto es una mezcla de los isómeros *cis* y *trans*. Explique por qué esta reacción no es estereoespecífica.

8.8 Hidrogenación catalítica de alquenos

A pesar de que se ha mencionado la **hidrogenación catalítica** (Secciones 7.7 y 8.1), ahora se considerará el mecanismo y la estereoquímica más detalladamente. La hidrogenación de un alqueno formalmente es una reducción mediante adición de H_2 al doble enlace para dar lugar a un alcano. El proceso generalmente requiere un catalizador que contenga Pt, Pd o Ni.



Ejemplo



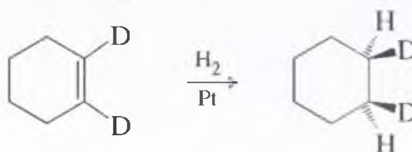


El aparato de hidrogenación de Parr agita el recipiente de la reacción (que contiene el alqueno y el catalizador), mientras que un cilindro presurizado suministra el hidrógeno.

Para la mayoría de los alquenos, la hidrogenación se produce a temperatura ambiente, utilizando hidrógeno gaseoso a presión atmosférica. El alqueno normalmente se disuelve en un alcohol, un alcano o ácido acético. Se añade una pequeña cantidad de catalizador de platino, paladio o níquel, y la mezcla se agita vigorosamente durante el proceso de reacción. La hidrogenación transcurre en la superficie del metal, donde la solución líquida del alqueno se pone en contacto con el hidrógeno y el catalizador.

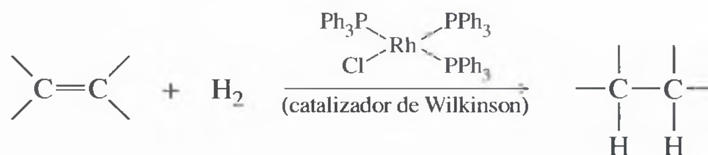
El hidrógeno gaseoso se adsorbe sobre la superficie del catalizador y el catalizador debilita el enlace H—H; de hecho, si se mezcla H_2 y D_2 en presencia de platino, los dos isótopos rápidamente acaban formando una mezcla de H_2, D_2 y HD (si no hay catalizador no se produce esta mezcla). La hidrogenación es un ejemplo de **catálisis heterogénea**, porque el catalizador (sólido) se encuentra en distinta fase que los reactivos (solución); por el contrario, en la **catálisis homogénea** los reactivos y el catalizador están en la misma fase, como en la deshidratación de un alcohol catalizada por un ácido.

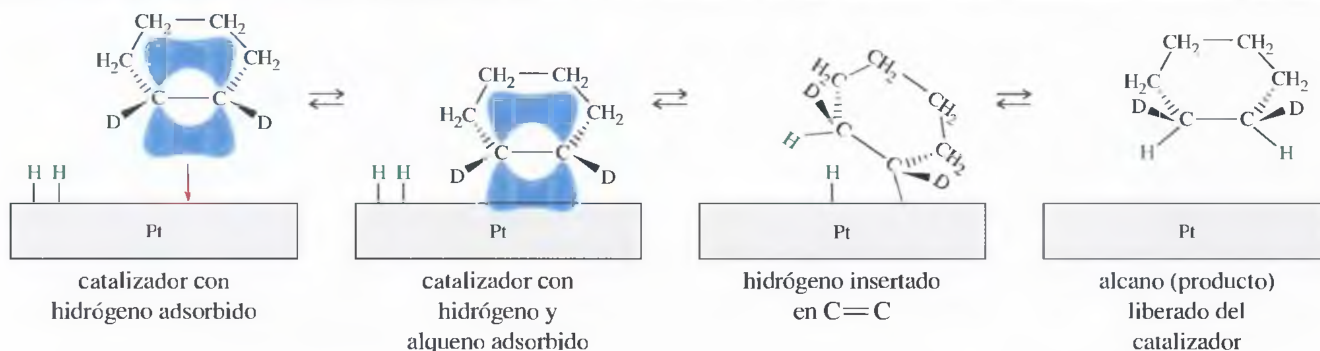
Como los dos átomos de hidrógeno se adicionan desde la superficie sólida, y por el mismo lado, la estereoquímica es ***sin***; por ejemplo, cuando el 1,2-dideuteriociclohexeno se trata con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador, el producto es el isómero *cis* formado por adición *sin* (Figura 8.5).



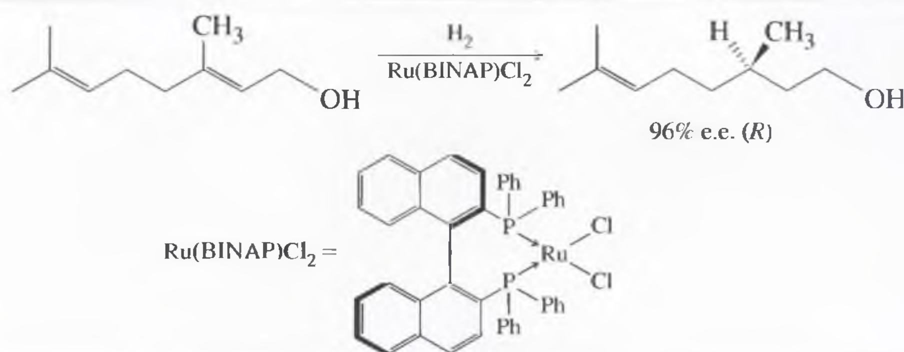
Una cara del enlace pi del alqueno está ligada al catalizador, que tiene adsorbido el hidrógeno en su superficie. El hidrógeno se inserta en el enlace pi y el producto se libera del catalizador. Los dos hidrógenos se adicionan a la misma cara del doble enlace que está ligada al catalizador.

Los catalizadores homogéneos solubles como el *catalizador de Wilkinson* también catalizan la hidrogenación de los dobles enlaces carbono-carbono.





▲ Figura 8.5
Un catalizador heterogéneo sólido adiciona dos átomos de hidrógeno a la misma cara del enlace pi (estereoquímica *sin*).

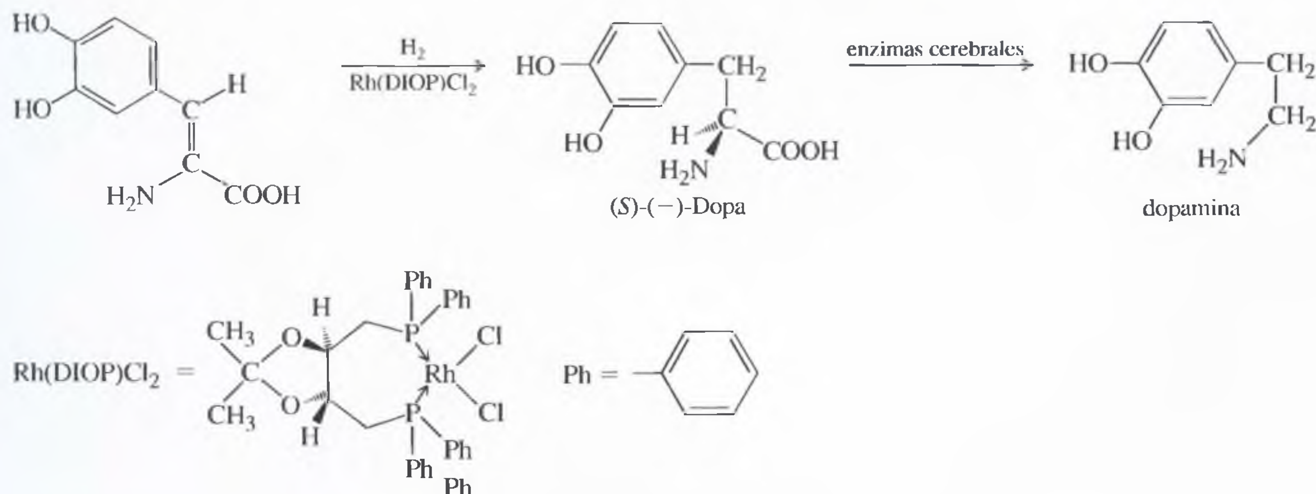


◀ **Figura 8.6**
Las fosfinas de rodio y de rutenio se utilizan como catalizadores homogéneos. Los ligandos quirales se pueden enlazar para llevar a cabo una inducción asimétrica, la creación de un nuevo carbono asimétrico con la formación preferente de un enantiómero.

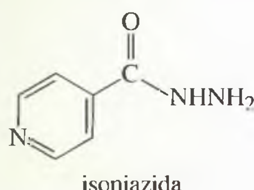
La catálisis de Wilkinson no es quiral, pero sus ligandos de trifenilfosfina (PPh_3) pueden ser reemplazados por ligandos quirales para formar catalizadores quirales que sean capaces de convertir las moléculas iniciales ópticamente inactivas en productos ópticamente activos. Este proceso se conoce como **inducción asimétrica** que conduce a una **síntesis enantioselectiva**. Por ejemplo, la Figura 8.6 muestra un complejo de rutenio quiral catalizando una hidrogenación enantioselectiva de doble enlace carbono-carbono para obtener un gran exceso de un enantiómero. Como el catalizador es quiral, los estados de transición que dan lugar a dos productos enantiómeros son diastereoméricos, es decir, tienen diferentes energías y el estado de transición que da lugar al enantiómero (*R*) está favorecido. Ryoji Noyori y William Knowles compartieron en el año 2001 el Premio Nobel de Química por su trabajo sobre las reacciones de hidrogenación enantioselectivas mediadas por catalizadores quirales.

La síntesis enantioselectiva es particularmente importante en la industria farmacéutica, porque en muchas ocasiones sólo uno de los dos enantiómeros de un fármaco quiral suele tener el efecto deseado, mientras que el otro es inactivo o tiene efectos adversos. Por ejemplo, la levodopa [(−)-Dopa o *l*-Dopa] se utiliza en pacientes con la enfermedad de Parkinson para compensar la deficiencia de dopamina, uno de los neurotransmisores del cerebro. La dopamina por sí misma no se usa como medicamento, ya que no puede cruzar la barrera hematoencefálica (barrera sanguínea del cerebro), es decir, no puede pasar al fluido cerebroespinal desde el flujo sanguíneo. La (−)-Dopa es un aminoácido relacionado con la tirosina; cruza la barrera sanguínea hacia el fluido cerebroespinal, donde experimenta una conversión enzimática a dopamina. Sólo el enantiómero (−) de la Dopa puede transformarse en dopamina, el otro enantiómero, (+)-Dopa, es tóxico para el paciente.

El enantiómero apropiado se puede sintetizar a partir de una sustancia inicial aquiral por hidrogenación catalítica, utilizando un complejo de rodio con un ligando quiral llamado DIOP. Esta síntesis enantioselectiva es más eficiente que obtener una mezcla racémica, resolver los dos enantiómeros y descartar el enantiómero no deseado.



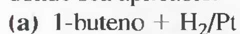
La reducción enzimática de un doble enlace es un paso clave en la formación de un ácido graso que se ha de incorporar en una pared celular de la bacteria que causa la tuberculosis. La droga antituberculosa isoniazida bloquea este enzima, previniendo la reducción del doble enlace. Sin una pared celular intacta, la bacteria muere.



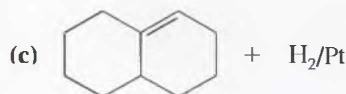
isoniazida

PROBLEMA 8.17

Dé los productos mayoritarios que se esperan para cada reacción, incluyendo la estereoquímica donde sea aplicable.

(a) 

(b) 

(c) 

(d) 

PROBLEMA 8.18

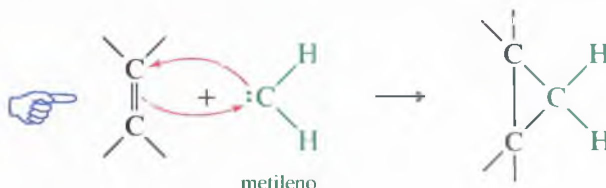
Uno de los principales componentes de los aceites esenciales del limón es el *limoneno*, $C_{10}H_6$. Cuando el limoneno se trata con exceso de hidrógeno y se utiliza un catalizador de platino, el producto es un alcano de fórmula $C_{10}H_{20}$. ¿Qué puede concluir respecto a la estructura del limoneno?

PROBLEMA 8.19

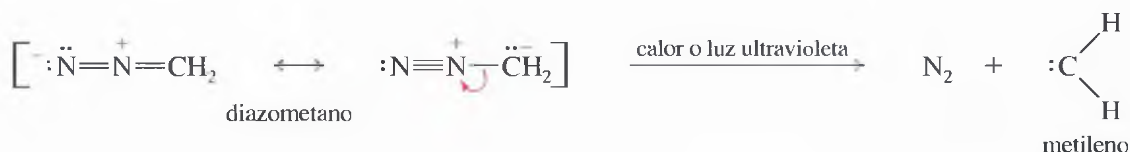
El ligando quiral BINAP representado en la Figura 8.6 no contiene átomos de carbono asimétricos. Explique por qué este ligando es quiral.

8.9 Adición de carbenos a alquenos

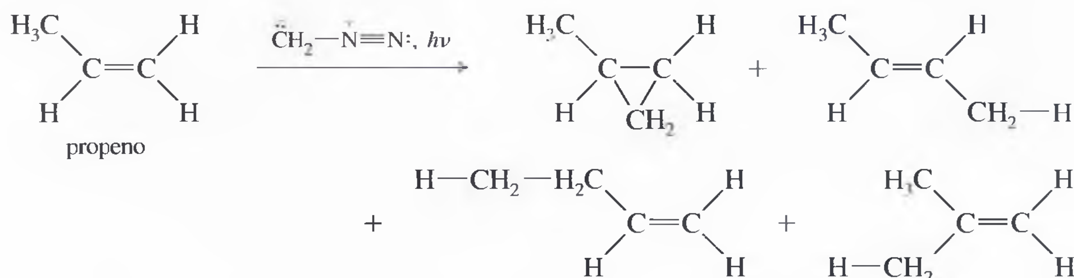
El metileno (:CH_2) es el **carbeno** más simple, sin carga, intermedio reactivo que tiene un átomo de carbono con dos enlaces y dos electrones no enlazantes. Igual que el borano (BH_3), el metileno es un electrófilo fuerte porque tiene incompleto el octeto. Se adiciona al enlace pi de un alqueno, rico en electrones, para formar un ciclopropano.



Mediante calentamiento o mediante fotólisis del diazometano (CH_2N_2), se obtiene nitrógeno gaseoso y metileno:

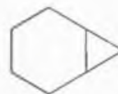


Hay dos problemas en la utilización de diazometano para formar un ciclopropano sobre el doble enlace: primero, es extremadamente tóxico y explosivo; segundo, el metileno generado a partir del diazometano es tan reactivo que se inserta, además de en los enlaces C═C, en los enlaces C—H. En la reacción del propeno con el metileno generado a partir del diazometano, se producen varios subproductos paralelamente.



PROBLEMA 8.20

Explique cómo la inserción de un metileno en un enlace de ciclohexeno puede producir los siguientes compuestos:

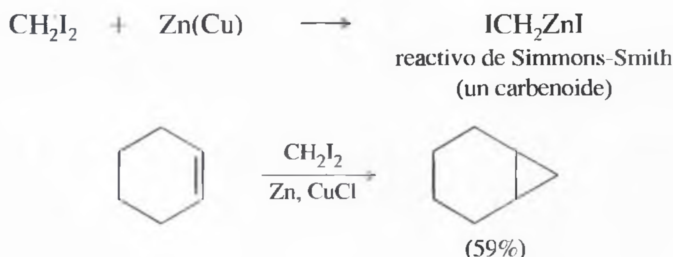
(a) 1-metilciclohexeno **(b)** 3-metilciclohexeno **(c)** norcarano, 

8.9A La reacción de Simmons-Smith



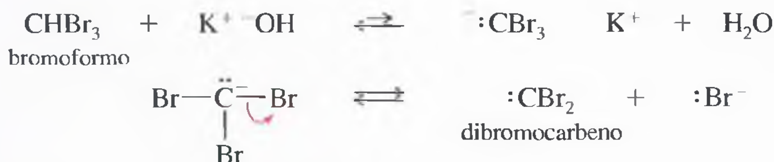
Dos químicos de la empresa DuPont descubrieron un reactivo que convierte los alquenos en ciclopropanos con mejor rendimiento que el diazometano y con pocas reacciones colaterales. La **reacción de Simmons-Smith**, nombrada así en su honor, es una de las mejores formas de obtener ciclopropanos.

El reactivo de Simmons-Smith se obtiene añadiendo yoduro de metileno al «par zinc-cobre», polvo de zinc que ha sido activado con impurezas de cobre. Probablemente, el reactivo tenga la estructura de un yoduro de yodometilzinc, ICH_2ZnI. Esta clase de reactivo se conoce como *carbenoide* porque reacciona como un carbeno, pero no contiene un átomo de carbono divalente.

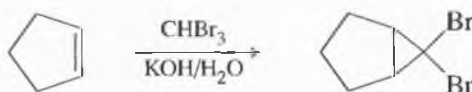


8.9B Formación de carbenos por eliminación en alfa

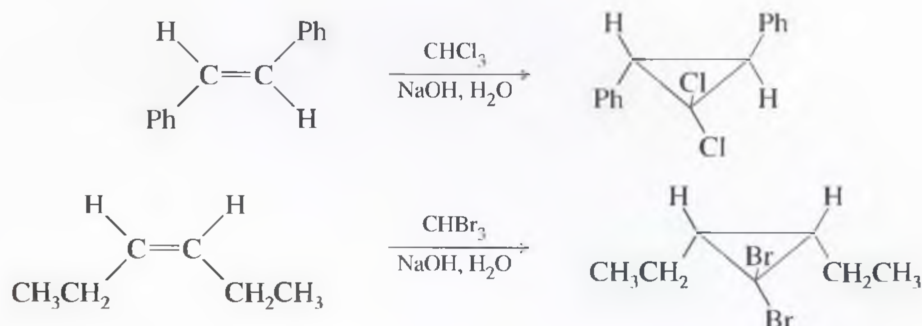
Los carbenos también se forman por reacción de compuestos halogenados con bases. Si un átomo de carbono tiene enlaces al menos con un hidrógeno y con suficientes átomos de halógeno para hacer que el hidrógeno sea ligeramente ácido, puede ser posible la formación de un carbeno; por ejemplo, el bromoformo ($CHBr_3$) reacciona con una disolución acuosa al 50% de hidróxido de potasio para dar lugar a dibromocarbeno.



La deshidrohalogenación se conoce como **eliminación en alfa** (eliminación en α) porque el hidrógeno y el halógeno se pierden desde el mismo átomo de carbono. Las deshidrohalogenaciones más frecuentes (para formar alquenos) se conocen como **eliminaciones en beta,** porque el hidrógeno y el halógeno se pierden desde átomos de carbono adyacentes. El dibromocarbeno formado a partir del $CHBr_3$ se puede adicionar al doble enlace para dar lugar a dibromociclopropano.



Los productos de estas ciclopropanaciones retienen la estequiometría *cis* o *trans* de los reactivos.

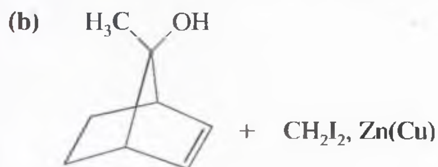


PROBLEMA 8.21

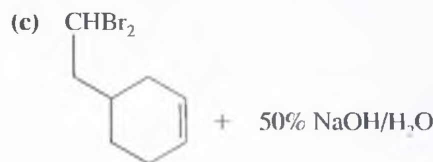
Prediga los productos mayoritarios de las siguientes reacciones:

(a) ciclohexeno + $CHCl_3$, 50%NaOH/H_2O

(b)



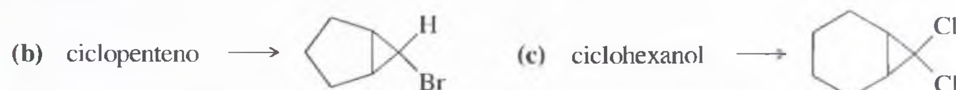
(c)



PROBLEMA 8.22

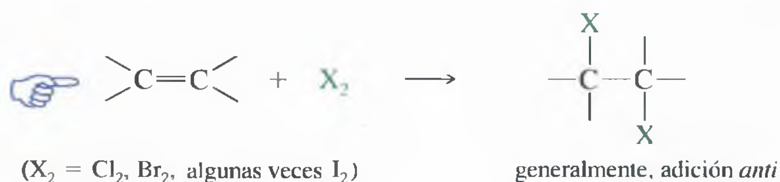
Explique cómo llevaría a cabo cada una de las siguientes reacciones:

(a) *trans*-2-buteno ⟶ *trans*-1,2-dimetilciclopropano



8.10 Adición de halógenos a alquenos

Los halógenos se adicionan a alquenos para formar dihaluros vecinales.

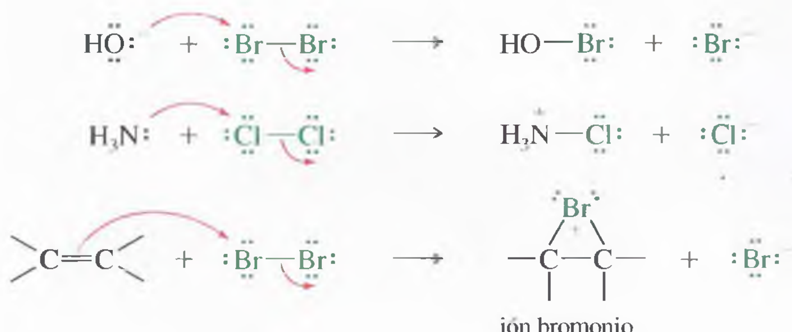


8.10A Mecanismo de adición de halógenos

Una molécula de halógeno (Cl_2, Br_2 o I_2) es electrofílica, por lo que un nucleófilo puede reaccionar desplazando a un ión haluro:



El nucleófilo ataca al átomo electrofílico de una molécula de bromo y el otro átomo de bromo actúa como grupo saliente, liberándose en forma de ión bromuro. Muchas reacciones siguen este modelo, por ejemplo:



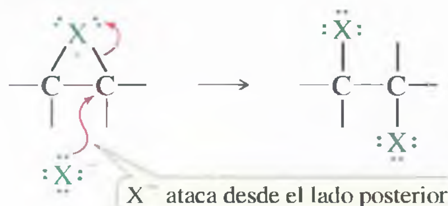
En la última reacción, los electrones pi de un alqueno atacan a la molécula de bromo, expulsando ión bromuro. Se forma un **ión bromonio** que contiene un anillo de tres miembros con una carga positiva en el átomo de bromo (similar en estructura al ión mercurinio, del que se habló en la Sección 8.5). La siguiente reacción muestra la formación y la apertura de un **ión halonio** junto con las estructuras de un **ión cloronio**, un **ión bromonio** y un **ión yodonio.**

MECANISMO Adición de halógenos a alquenos

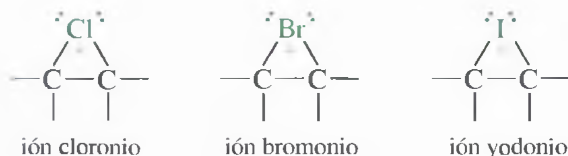
Paso 1: formación de un ión halonio.



Paso 2: apertura del ión halonio.



Ejemplos

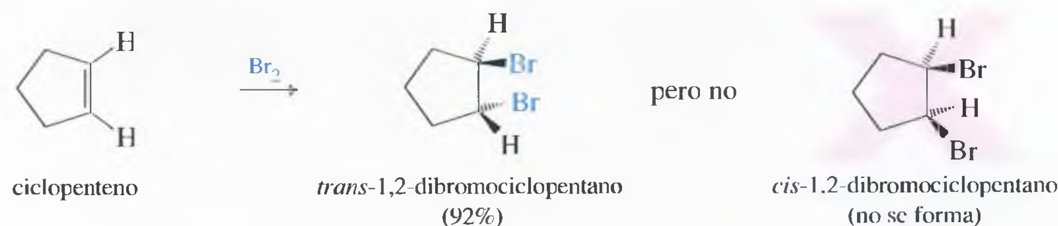


Al contrario que un carbocatión, todos los átomos de un ión halonio tienen el octeto completo, sin embargo, el anillo de tres miembros tiene una tensión considerable, lo que combinado con una carga positiva en un átomo de halógeno electronegativo hace que el ión halonio sea fuertemente electrofílico. El ataque de un nucleófilo, tal como el ión haluro, hace que el ión halonio dé un producto estable.

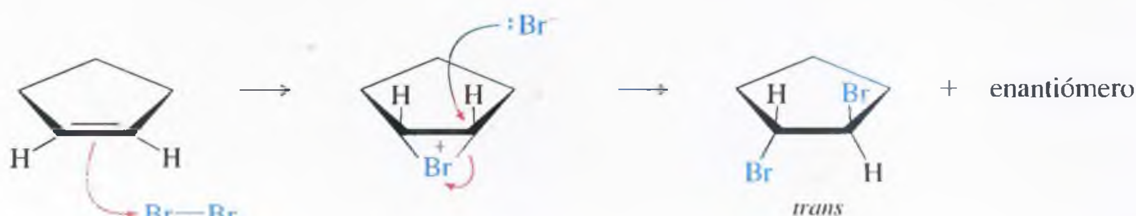
El cloro y el bromo se suelen añadir a los alquenos mediante un mecanismo que implica un ión halonio. La yodación se utiliza con menos frecuencia, ya que los productos yodados se suelen descomponer con facilidad. Cualquier disolvente que se utilice ha de ser inerte a los halógenos: cloruro de metileno (CH_2Cl_2), cloroformo ($CHCl_3$) y tetracloruro de carbono (CCl_4) suelen ser los más utilizados.

8.10B Estereoquímica de la adición de halógenos

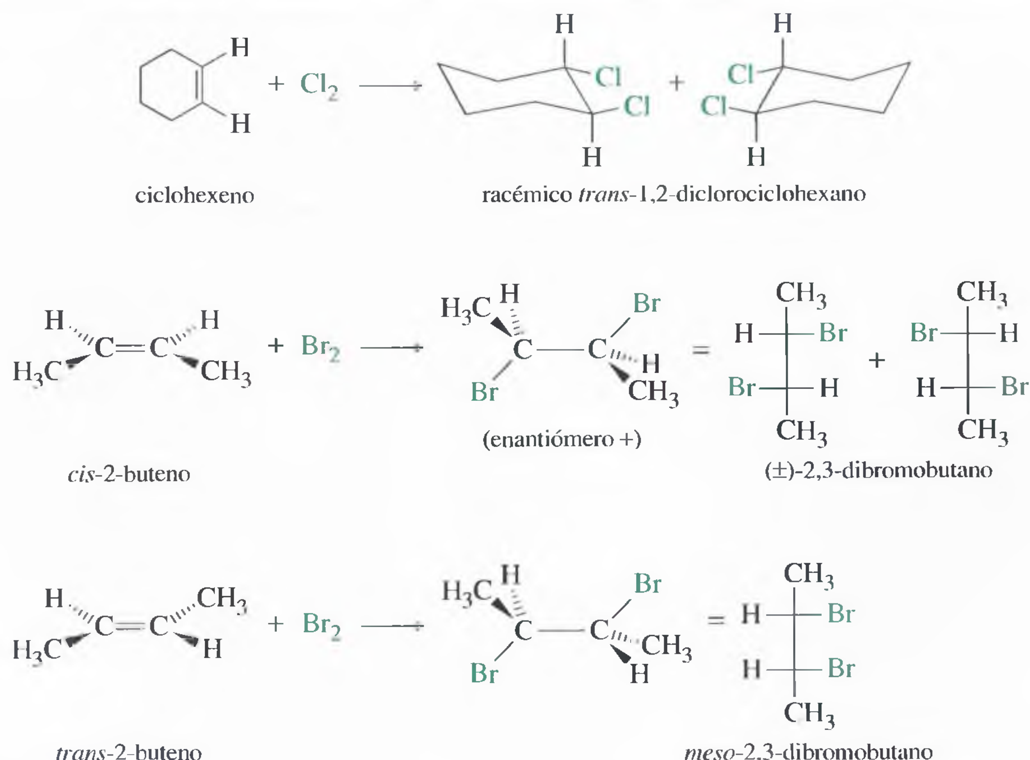
La adición de bromo al ciclopenteno es una **adición *anti*** esteroespecífica.



En los mecanismos en los que está implicado el ión bromonio, la estereoquímica es *anti*. Cuando un nucleófilo ataca al ión halonio, lo debe hacer desde el lado posterior, de forma similar a los desplazamientos S_N2. El ataque posterior o dorsal asegura la estereoquímica *anti* de la adición.

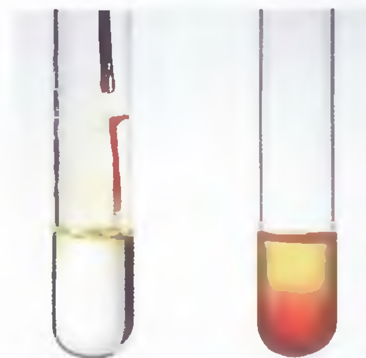


La adición de halógenos es otro ejemplo de una reacción esteroespecífica en la que diferentes isómeros de las sustancias de partida dan lugar a productos estereoisómeros diferentes. La Figura 8.7 muestra ejemplos adicionales de adición *anti* de halógenos a alquenos.



▲ **Figura 8.7**
Adición estereoespecífica de halógenos a alqueno para dar lugar a adición *anti* al doble enlace.

La adición de bromo ha sido utilizada como ensayo para saber si en una muestra hay sustancias con dobles enlaces olefínicos. La solución de bromo en tetracloruro de carbono tiene un color rojo intenso. Cuando esta disolución roja se añade a un alqueno, el color rojo del bromo desaparece (se dice que «se decolora») y la solución se vuelve clara e incolora (aunque hay otros grupos funcionales que decoloran el bromo, pocos lo hacen tan rápidamente como los alquenos).



Cuando una solución de bromo (marrón-rojizo) se añade al ciclohexeno, el color del bromo desaparece rápidamente, ya que el bromo se adiciona al doble enlace. Cuando el bromo se añade al ciclohexano (a la derecha), el color persiste.

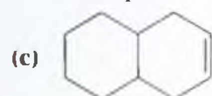
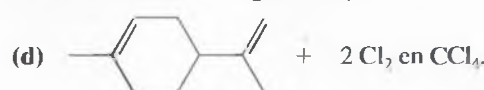
PROBLEMA 8.23

Proponga mecanismos para explicar la estereoquímica de los productos que se observan en la adición de bromo al *cis*- y *trans*-2-buteno (Figura 8.7). ¿Por qué se forman dos productos a partir del isómero *cis* y sólo uno a partir del *trans*? (Construir modelos le será de gran ayuda.)

PROBLEMA 8.24

Proponga mecanismos y prediga los productos mayoritarios de las siguientes reacciones. Incluya la estereoquímica donde sea preciso.

(a) ciclohepteno + Br_2 en CH_2Cl_2. **(b)** (*E*)-3-deceno + Br_2 en CCl_4.

(c)  + Cl_2 en $CHCl_3$. **(d)**  + 2 Cl_2 en CCl_4.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

El uso de modelos moleculares puede ser de gran utilidad siempre que una reacción tenga implicaciones estereoquímicas. Cuando desarrolle los mecanismos, formule las estructuras completas, incluyendo todos los enlaces y cargas.

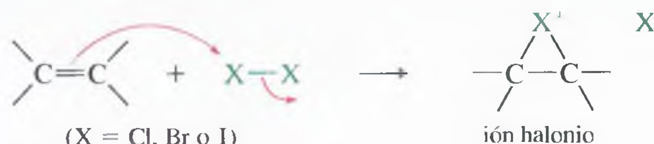
8.11 Formación de halohidrinas

Una **halohidrina** es un alcohol con un halógeno en el átomo de carbono adyacente. En presencia de agua, los halógenos se añaden a los alquenos para formar halohidrinas. El halógeno se añade al alqueno para formar un ión halonio, que es fuertemente electrofílico. El agua actúa como nucleófilo para abrir el ión halonio y formar la halohidrina.

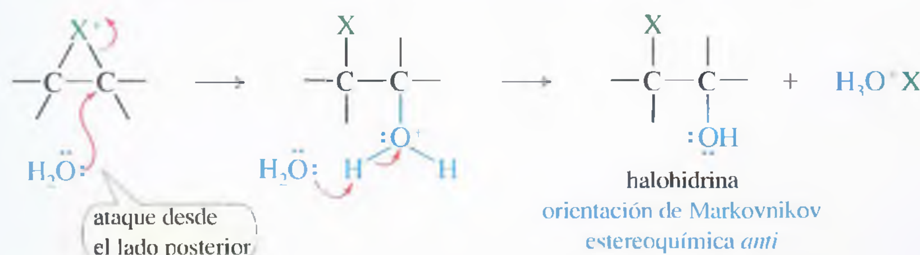
Cuando la halogenación transcurre sin disolvente o con un disolvente inerte como el tetracloruro de carbono (CCl_4) o cloroformo ($CHCl_3$), sólo está disponible el ión haluro

MECANISMO Formación de halohidrinas

Paso 1: formación de un ión halonio

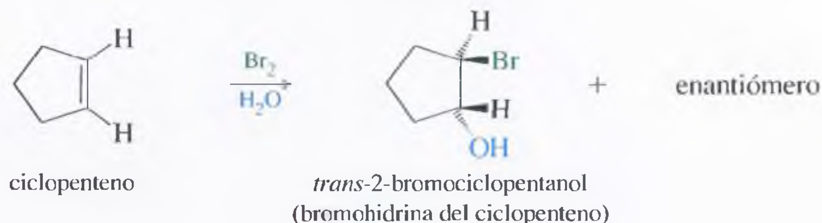


Paso 2: el agua abre el ión halonio; la desprotonación da lugar a la halohidrina.



como nucleófilo para atacar al ión halonio; se obtiene un dihaluro. Pero cuando un alqueno reacciona con un halógeno en presencia de un disolvente nucleofílico como el agua, la molécula de disolvente es el nucleófilo más apropiado para atacar al ión halonio. Cuando una molécula de agua ataca al ión halonio, el producto final es una halohidrina, con un halógeno en un átomo de carbono y un grupo hidroxilo en el carbono adyacente; el producto puede ser una *clorohidrina*, una *bromohidrina* o una *yodohidrina*, dependiendo del halógeno.

Estereoquímica de la formación de halohidrinas Como el mecanismo implica a un ión halonio, la estereoquímica de adición es *anti*, como en la halogenación; por ejemplo, la adición de bromo en disolución acuosa al ciclopenteno da lugar a *trans*-2-bromociclopentanol, producto de adición *anti* al doble enlace.



PROBLEMA 8.25

Proponga un mecanismo para la adición de bromo en disolución acuosa al ciclopenteno, mostrando cómo se produce el isómero *trans* y cómo se forman los dos enantiómeros.

Orientación en la formación de halohidrinas A pesar de estar implicado un ión halonio en lugar de un carbocatión convencional, se aplica la regla de Markovnikov ampliada a la formación de halohidrinas. Cuando el propeno reacciona con cloro en disolución acuosa, el producto mayoritario tiene el electrófilo (el átomo de cloro) enlazado sobre el carbono menos sustituido del doble enlace. El nucleófilo (grupo hidroxilo) está enlazado al carbono más sustituido.



La orientación de Markovnikov que se observa en la formación de halohidrinas se explica por la estructura del intermedio ión halonio. Los dos átomos de carbono enlazados al halógeno tienen cargas positivas parciales, con mayor carga (y un enlace más débil con el halógeno) en el átomo de carbono más sustituido (Figura 8.8). El nucleófilo (agua) ataca al átomo de carbono más sustituido, más electrofílico. Los dos tienen estereoquímica *anti* y orientación de Markovnikov. Este mecanismo a través de un ión halonio se puede utilizar para explicar y predecir una amplia variedad de reacciones tanto en disolventes nucleofílicos como no nucleofílicos. El mecanismo vía ión halonio es similar al mecanismo mediado por un ión mercurinio en la oximercuriación de un alqueno con orientación de Markovnikov (Sección 8.5).

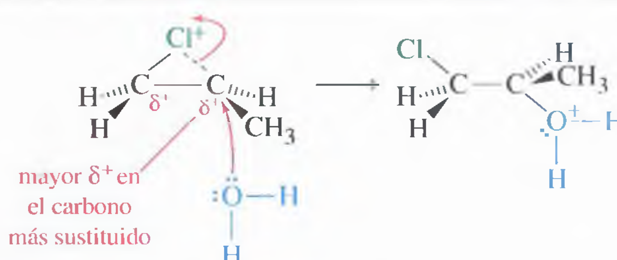


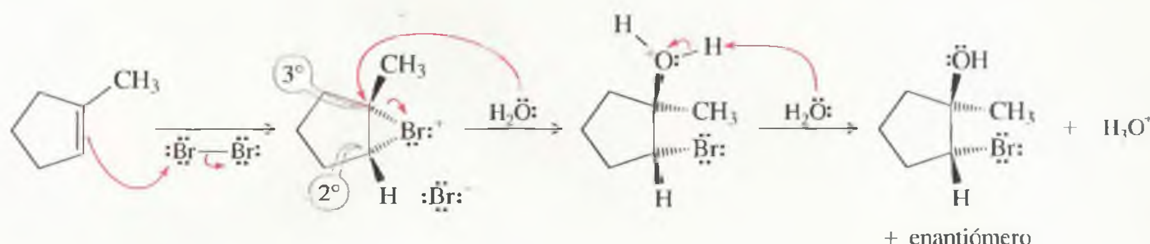
Figura 8.8
El carbono más sustituido del ión cloronio soporta más carga positiva que el carbono menos sustituido para dar lugar al producto Markovnikov.

PROBLEMA RESUELTO 8.5

Proponga un mecanismo para la reacción del 1-metilciclopenteno con bromo en disolución acuosa.

SOLUCIÓN

El 1-metilciclopenteno reacciona con bromo para formar el ión bromonio. El ataque del agua se puede producir en cualquiera de los carbonos secundarios o en el carbono terciario del ión bromonio. El ataque real se produce en el carbono más sustituido, que soporta más carga positiva. El producto formado es una mezcla racémica.

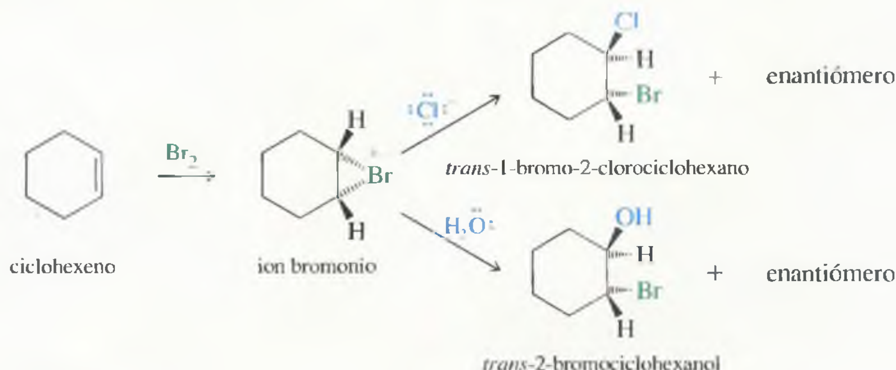


PROBLEMA RESUELTO 8.6

Cuando se trata ciclohexeno con bromo en solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se produce una mezcla racémica de *trans*-2-bromociclohexanol y *trans*-1-bromo-2-clorociclohexano. Proponga un mecanismo para que se lleve a cabo la formación de estos dos productos.

SOLUCIÓN

El ciclohexeno reacciona con bromo para dar lugar a ión bromonio, que reaccionará con un nucleófilo. Los nucleófilos más abundantes en solución acuosa saturada de cloruro de sodio son el agua y los iones cloruro. El ataque del agua da lugar a la bromohidrina y el ataque del cloruro da lugar al dihaluro. Cualquiera de estos dos ataques tiene estereoquímica *anti*.



PROBLEMA 8.26

Las soluciones de los Problemas resueltos 8.5 y 8.6 sólo muestran cómo se forma un enantiómero del producto. Muestre, para cada producto, cómo una reacción, igualmente probable, da lugar a la formación del otro enantiómero.

PROBLEMA 8.27

Prediga el(los) producto(s) mayoritarios para cada reacción. Incluya la estereoquímica donde sea posible.

(a) 1-metilciclopenteno + Cl_2/H_2O **(b)** 2-metil-2-buteno + Br_2/H_2O
(b) *cis*-2-buteno + Cl_2/H_2O **(d)** *trans*-2-buteno + Cl_2/H_2O
(e) 1-metilciclopenteno + Br_2 en solución acuosa saturada de NaCl

PROBLEMA 8.28

Explique cómo realizaría las siguientes reacciones:

(a) 3-metil-2-penteno → 2-cloro-3-metil-3-pentanol
(b) clorociclohexano → *trans*-2-clorociclohexanol
(c) 1-metilciclopentanol → 2-cloro-1-metilciclopentanol

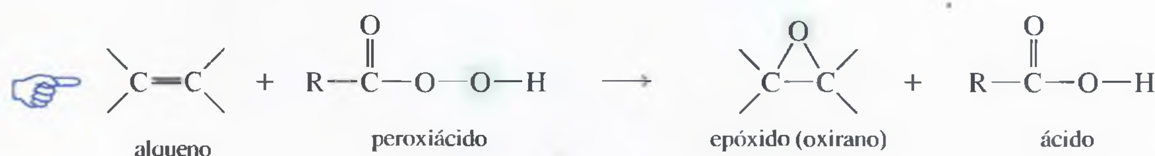
SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

La apertura del ión halonio es de naturaleza electrofílica. El nucleófilo débil ataca al carbono que tiene la carga más positiva.

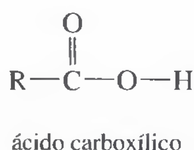
8.12 Epoxidación de alquenos

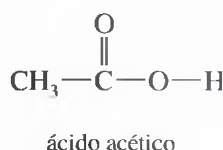
Alguna de las reacciones más importantes de los alquenos son las oxidaciones. Cuando se habla de oxidación, ello muchas veces quiere decir la formación de enlaces carbono-oxígeno. Los halógenos son agentes oxidantes y la adición de una molécula de halógeno a un doble enlace también es una oxidación. Las oxidaciones son particularmente importantes porque muchos grupos funcionales contienen oxígeno y las oxidaciones de alquenos son uno de los mejores métodos para introducir oxígeno en moléculas orgánicas. Se considerarán métodos de epoxidación, hidroxilación y ruptura oxidativa de los dobles enlaces de los alquenos.

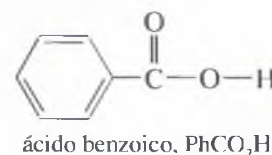
Un **epóxido** es un éter cíclico de tres miembros, también llamado **oxirano**. Los epóxidos son intermedios sintéticos muy valiosos que se utilizan para transformar alquenos en una gran variedad de otros grupos funcionales. Un alqueno se convierte en epóxido con un **peroxiácido**, ácido carboxílico que tiene un átomo extra de oxígeno en una unión —O—O—.

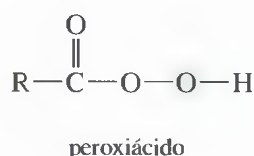


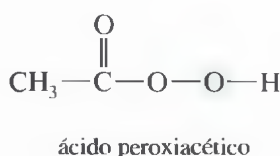
La epoxidación de un alqueno es claramente una oxidación, ya que se añade un átomo de oxígeno. Los peroxiácidos son agentes oxidantes altamente selectivos. A continuación se muestran algunos peroxiácidos sencillos (también llamados *perácidos*) y sus correspondientes ácidos carboxílicos.

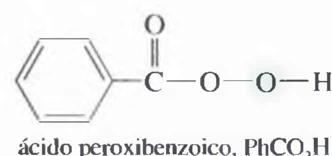

ácido carboxílico


ácido acético


ácido benzoico, $PhCO_2H$


peroxiácido


ácido peroxiacético

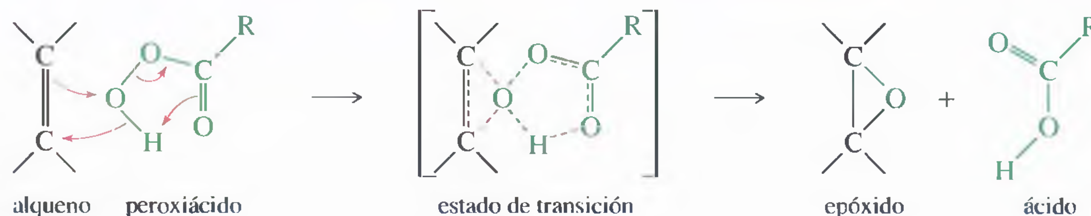

ácido peroxibenzoico, $PhCO_3H$

Los epóxidos con frecuencia se encuentran como componentes de productos naturales que utilizan las plantas como mecanismo de defensa contra los insectos. Los epóxidos reaccionan con los enzimas celulares o el ADN de los insectos, evitando que lleven a cabo sus funciones vitales y, como consecuencia, los insectos mueren.

Un peroxiácido epoxida a un alqueno mediante una reacción electrofílica concertada donde se rompen y se forman varios enlaces al mismo tiempo. El alqueno y el peroxiácido participan en una reacción de un solo paso, formando directamente el epóxido y el ácido, sin intermedios.

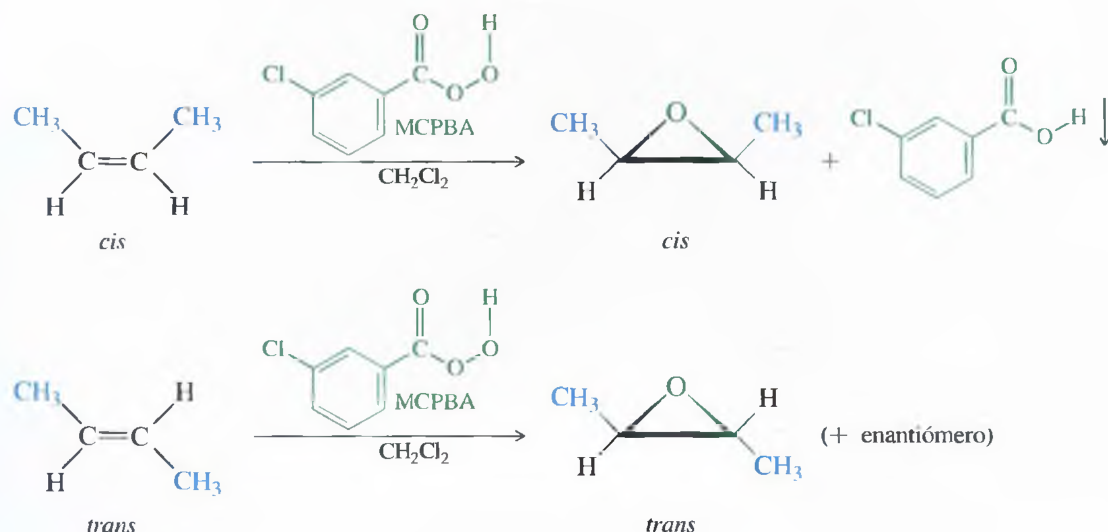
MECANISMO Epoxidación de alquenos

Los peroxiácidos epoxidan a los alquenos en un proceso de un solo paso (concertado).



Como la epoxidación transcurre en un solo paso, la molécula de alqueno no tiene la oportunidad de rotar y cambiar su geometría *cis* o *trans*. El epóxido retiene cualquier estereoquímica del alqueno.

Los siguientes ejemplos utilizan ácido *m*-cloroperoxibenzoico (AMCPB), reactivo epoxidante común, para transformar alquenos en epóxidos que tengan la misma estereoquímica *cis* o *trans*. El AMCPB se utiliza porque se disuelve de la forma deseada: el peroxiácido se disuelve y el ácido que se obtiene precipita.



PROBLEMA 8.29

Prediga los productos, incluyendo la estereoquímica cuando sea preciso, para las epoxidaciones con ácido *m*-cloroperoxibenzoico de los siguientes alquenos:

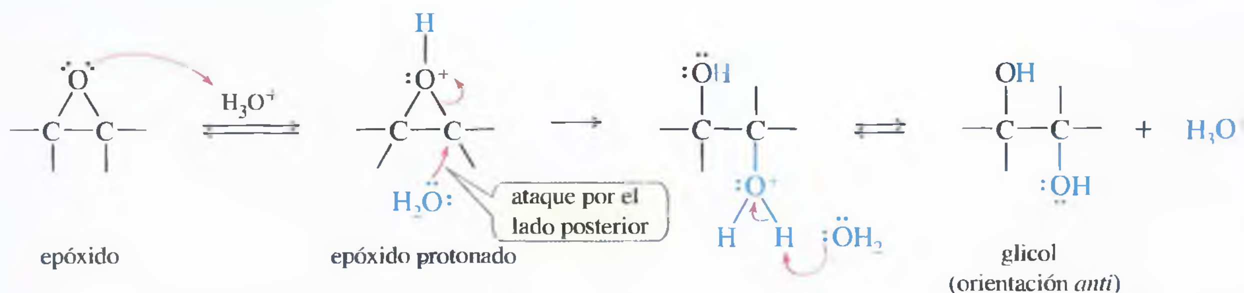
(a) *cis*-2-hexeno **(b)** *trans*-2-hexeno
(c) *cis*-ciclodeceno **(d)** *trans*-ciclodeceno

8.13 Apertura de epóxidos catalizada por ácidos

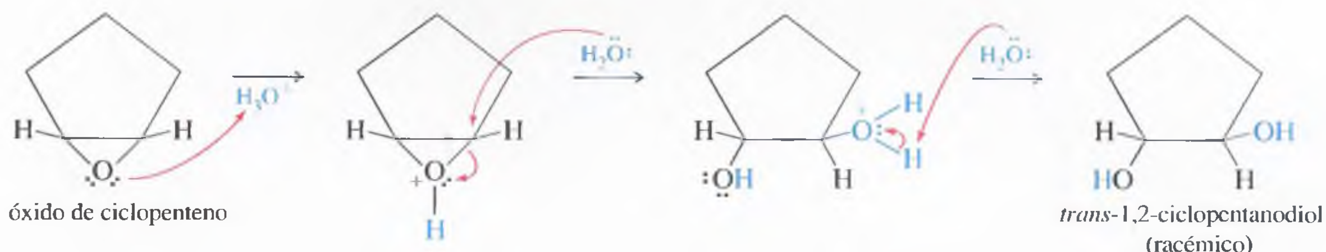
La mayoría de los epóxidos se aíslan fácilmente como productos estables si la solución no es demasiado ácida. Cualquier ácido moderadamente fuerte protona el epóxido. El agua ataca al epóxido protonado, abriendo el anillo y formando un 1,2-diol, comúnmente llamado **glicol.**

MECANISMO Apertura de epóxidos catalizada por ácidos

El agua ataca al epóxido por el lado posterior al oxígeno del epóxido protonado.



Como la formación de glicol implica un ataque por el lado posterior del epóxido protonado, el resultado es una orientación *anti* de los grupos hidroxilo en el doble enlace; por ejemplo, cuando el 1,2-epoxiciclopentano («óxido de ciclopenteno») se trata con un ácido inorgánico diluido, se obtiene *trans*-1,2-ciclopentanodiol puro.

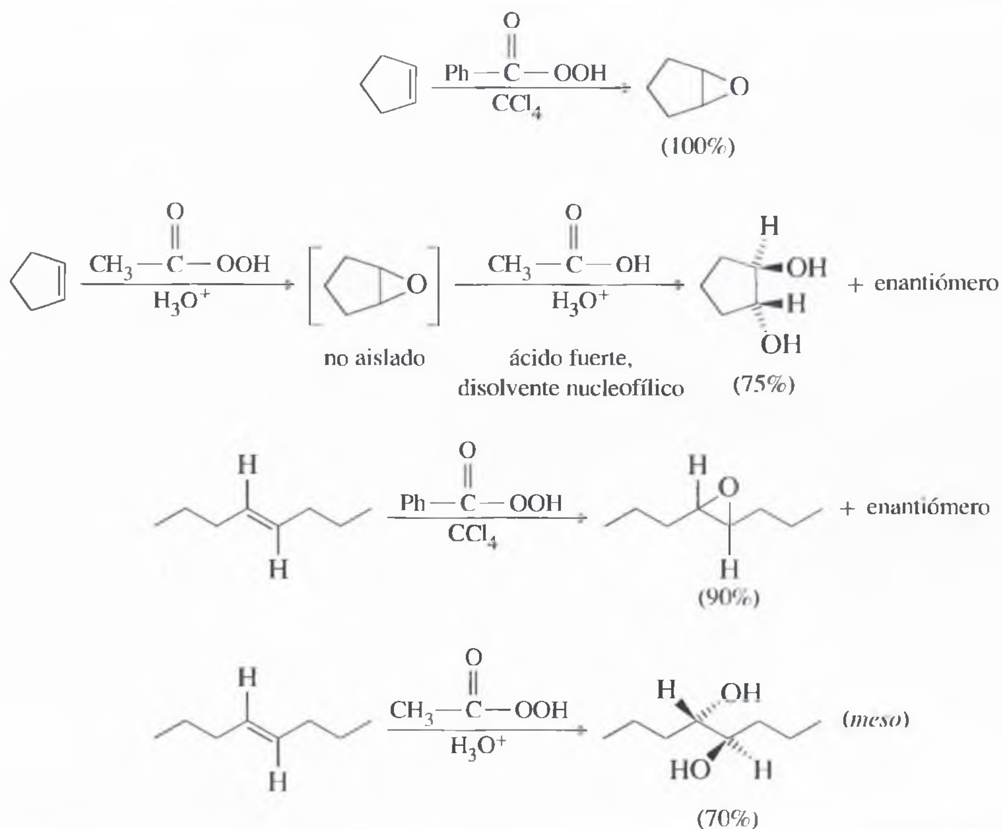


PROBLEMA 8.30

(a) Proponga un mecanismo detallado para la conversión de *cis*-3-hexeno en epóxido (3,4-epoxihexano) y la reacción de apertura del anillo para formar el glicol. 3,4-hexanodiol. Ponga especial atención en la estereoquímica de los intermedios y de los productos.

(b) Repita el apartado (a) para el *trans*-3-hexeno. Compare los productos obtenidos a partir del *cis*- y del *trans*-3-hexeno. ¿Esta secuencia de reacción es estereoespecífica?

Los reactivos de epoxidación se pueden elegir para que favorezcan el epóxido o el glicol. El ácido peroxiacético se utiliza en disoluciones acuosas fuertemente ácidas. La solución ácida protona el epóxido y lo convierte en un glicol. Los ácidos peroxibenzoicos son ácidos débiles que se pueden utilizar en disolventes no nucleofílicos como el tetracloruro de carbono. El ácido *m*-cloroperoxibenzoico en CCl_4 generalmente proporciona buenos rendimientos de epóxidos. La Figura 8.9 compara los usos de estos reactivos.

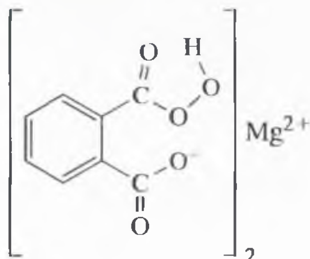


▶ **Figura 8.9**
El ácido peroxiacético se utiliza en soluciones acuosas fuertemente ácidas. Los alquenos se epoxidan y a continuación se transforman en glicoles en un paso. Los peroxiácidos débilmente ácidos, como el ácido peroxibenzoico, se pueden utilizar en soluciones no acuosas para obtener buenos rendimientos de epóxidos.

PROBLEMA 8.31

El monoperoxiftalato de magnesio (MPFM) epoxida mejor a los alquenos que el AMCPB; sin embargo, el MPFM es más estable y puede ser más seguro utilizarlo en reacciones a gran escala e industriales. Proponga un mecanismo para la reacción del *trans*-2-metil-3-hepteno con MPFM y prediga la estructura del (los) producto(s).

Monoperoxiftalato de magnesio, MPFM



El cuerpo humano oxida a los alquenos que forman parte de los medicamentos y otras sustancias a epóxidos, que a continuación son hidrolizados a dioles por el enzima epóxido-hidrolasa. Cuanto más reactivos son los epóxidos, más deprisa se convierten en dioles solubles en agua y se eliminan por la orina. Los enzimas epóxido-hidrolasas a veces se utilizan en la síntesis orgánica para producir dioles quirales.

PROBLEMA 8.32

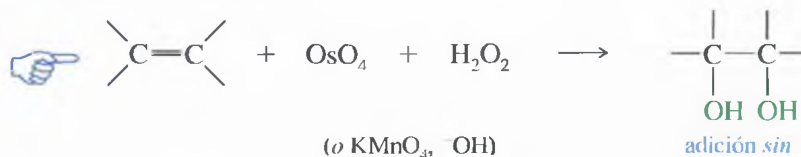
Prediga los productos mayoritarios de las siguientes reacciones:
(a) *Cis*-2-hexeno + CPBAM en cloroformo.
(b) *Trans*-3-hexeno + ácido peroxiacético (CH_3COOOH) en agua.
(c) 1-metilciclohexeno + MPFM en etanol.
(d) *Trans*-ciclodeceno + ácido peroxiacético en agua.
(e) *Cis*-ciclodeceno + CPBAM en CH_2Cl_2 y a continuación ácido acuoso diluido.

PROBLEMA 8.33

Cuando el 1,2-epoxiciclohexano (óxido de ciclohexeno) se trata con HCl anhidro en metanol, el principal producto es el *trans*-2-metoxiciclohexano. Proponga un mecanismo detallado para que se lleve a cabo la formación de este producto.

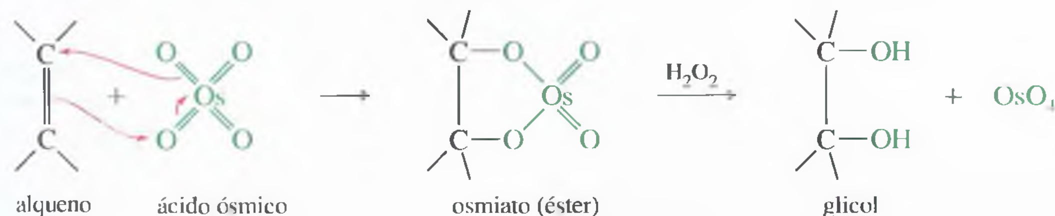
8.14 Hidroxilación de alquenos en *sin*

Convertir un alqueno en glicol requiere añadir un grupo hidroxilo a cada extremo del doble enlace. Esta adición se conoce como **hidroxilación** del doble enlace. Se ha visto que la epoxidación de un alqueno, seguida de una hidrólisis ácida, produce hidroxilación *anti* del doble enlace. También hay reactivos para la hidroxilación de alquenos con estereoquímica *sin*. Los dos reactivos más comunes para este propósito son el tetraóxido de osmio y el permanganato de potasio.

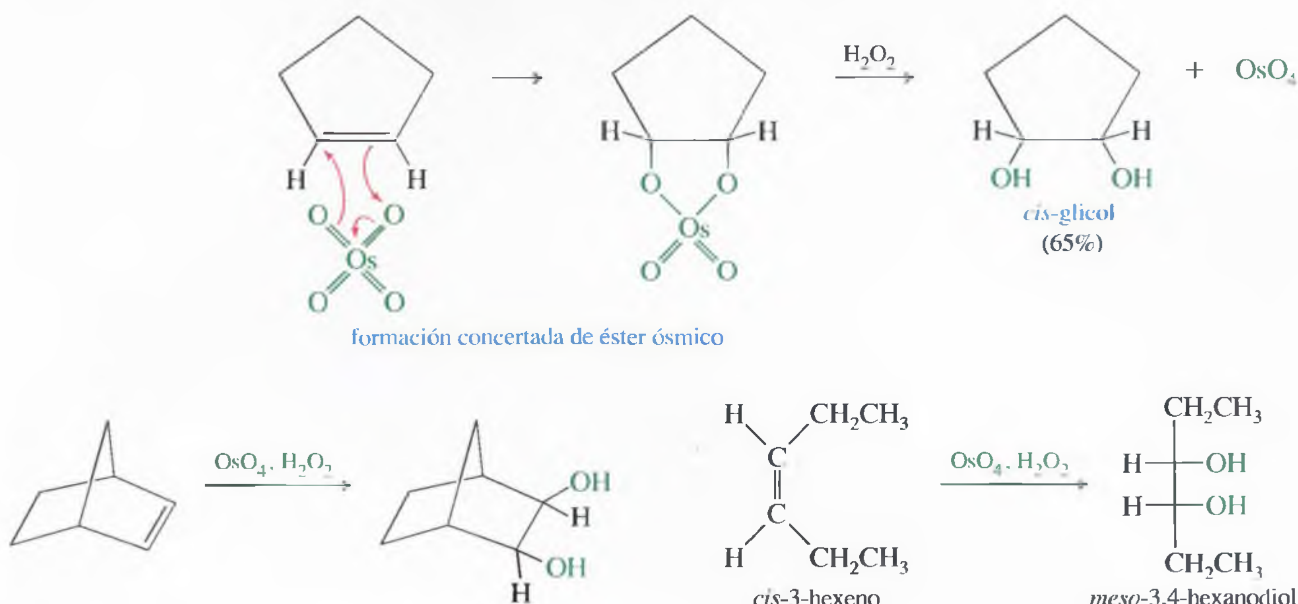


8.14A Hidroxilación con tetraóxido de osmio

El tetraóxido de osmio (OsO_4, a veces llamado *ácido ósmico*) reacciona con los alquenos en un proceso concertado para formar un éster ósmico cíclico. El peróxido de hidrógeno hidroliza al osmiato (éster) y reoxida al osmio a tetraóxido de osmio. El catalizador tetraóxido de osmio regenerado continúa hidroxilando a más moléculas de alqueno.

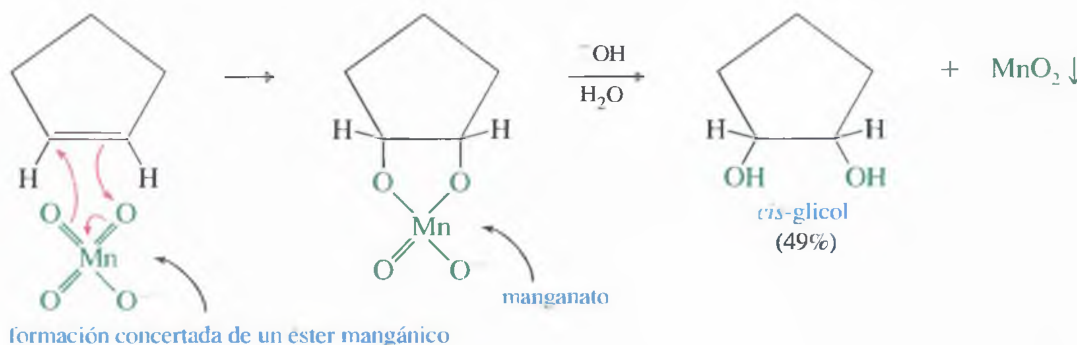


Como los dos enlaces carbono-oxígeno se forman simultáneamente en el osmiato cíclico, los átomos de oxígeno se adicionan por la misma cara del doble enlace, es decir, se adicionan con estereoquímica *sin*. Las siguientes reacciones muestran el uso de OsO_4 y H_2O_2 para la hidroxilación *sin* de alquenos.



8.14B Hidroxilación con permanganato

El tetraóxido de osmio es caro, altamente tóxico y volátil. Una solución diluida y fría de permanganato de potasio también hidroxila a los alquenos con estereoquímica *sin*, con rendimientos ligeramente más bajos en la mayoría de los casos. Igual que el tetraóxido de osmio, el permanganato se adiciona al doble enlace del alqueno para formar un éster cíclico: un éster mangánico en este caso. La solución básica hidroliza al manganato, liberando el glicol y produciendo un precipitado marrón de dióxido de manganeso, MnO_2.



Además de su valor sintético, la oxidación con permanganato de los alquenos proporciona una prueba química sencilla para la detección de un alqueno. Cuando a un alqueno se le añade una solución acuosa de permanganato de potasio de color púrpura intenso, la solución pierde ese color y se transforma en una suspensión de color marrón opaco de MnO_2. A pesar de que hay otros grupos funcionales que decoloran el permanganato, pocos lo hacen tan rápidamente como los alquenos.

8.14C Elección de un reactivo hidroxilante

Para hidroxilar un alqueno con estereoquímica *sin*, ¿cuál es el mejor reactivo: tetraóxido de osmio o permanganato de potasio? El tetraóxido de osmio da mejores resultados, pero el permanganato es más barato y más seguro. La respuesta depende de las circunstancias.

Si como sustancia de partida se tienen 2 mg y el proceso es una síntesis complicada de muchos pasos, se utilizará tetraóxido de osmio. El mejor rendimiento es crucial porque hay muy poca cantidad de sustancia inicial y se necesita poca cantidad de tetraóxido de osmio. Si la hidroxilación es una síntesis de un paso y por ejemplo hay 5 kg de sustancia inicial, se utiliza permanganato de potasio. Utilizar tetraóxido de osmio sería muy caro y trabajar con gran cantidad de esta sustancia volátil y tóxica sería un grave inconveniente. A gran escala, se puede aceptar el rendimiento más bajo que proporciona la oxidación con permanganato.

PROBLEMA 8.34

Prediga los productos mayoritarios de las siguientes reacciones, incluyendo la estereoquímica.
(a) ciclohexeno + OsO_4/H_2O_2
(b) ciclohexeno + ácido peroxiacético en agua
(c) *cis*-2-penteno + OsO_4/H_2O_2
(d) *cis*-2-penteno + ácido peroxiacético en agua
(e) *trans*-2-penteno + OsO_4/H_2O_2
(f) *trans*-2-penteno + ácido peroxiacético en agua

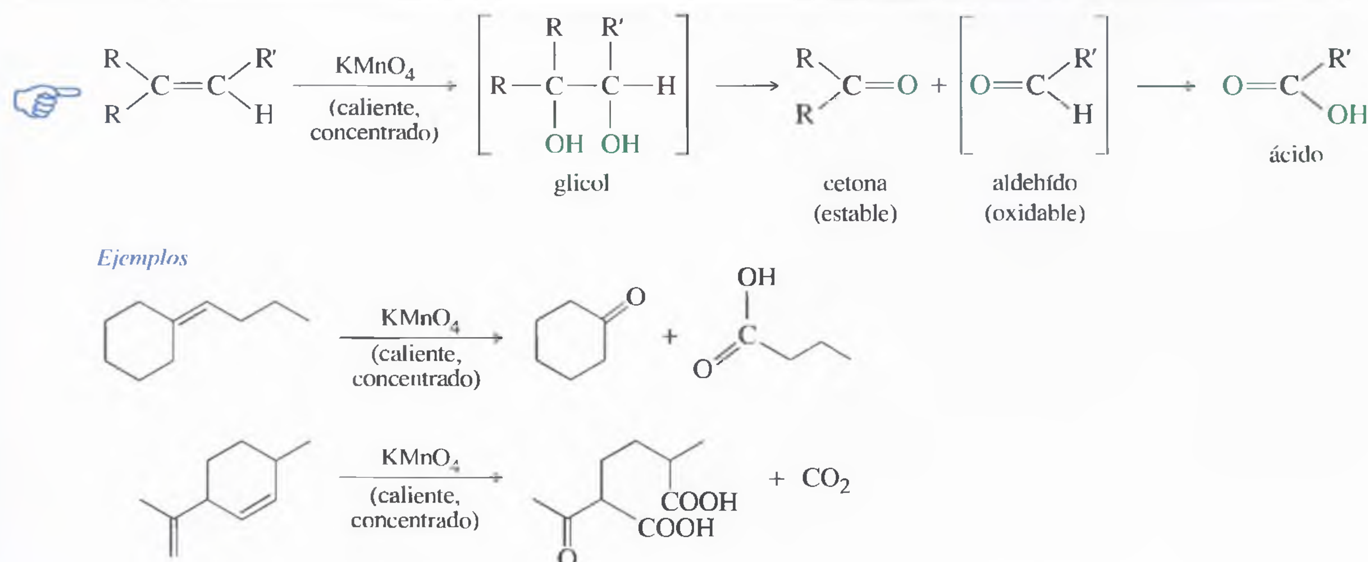
PROBLEMA 8.35

Explique cómo llevaría a cabo las siguientes conversiones:
(a) *cis*-3-hexeno a *meso*-3,4-hexanodiol
(b) *cis*-3-hexeno a (*d,l*)-3,4-hexanodiol
(c) *trans*-3-hexeno a *meso*-3,4-hexanodiol
(d) *trans*-3-hexeno a (*d,l*)-3,4-hexanodiol

8.15 Ruptura oxidativa de alquenos

8.15A Ruptura con permanganato

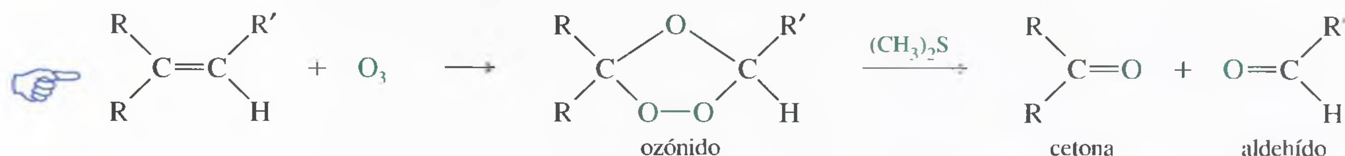
En una hidroxilación con permanganato de potasio, si la solución está caliente, ácida o demasiado concentrada, puede producirse la **ruptura oxidativa** del glicol. Se forman mezclas de cetonas y ácidos carboxílicos, si hay fragmentos iniciales de aldehídos oxidables. Un grupo terminal $=CH_2$ se oxida a CO_2 y agua. La Figura 8.10 muestra la ruptura oxidativa de un doble enlace con permanganato concentrado o en caliente.



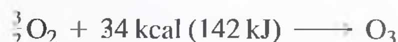
▲ **Figura 8.10**
El permanganato concentrado, caliente, oxida a los alquenos a glicoles, y a continuación los glicoles se rompen. Los productos iniciales son cetonas y aldehídos, pero los aldehídos se oxidan a ácidos carboxílicos en estas condiciones.

8.15B Ozonólisis

Como el permanganato, el ozono rompe los dobles enlaces para formar cetonas y aldehídos; sin embargo, la ozonólisis es suave y tanto las cetonas como los aldehídos pueden recuperarse sin oxidación posterior.



El ozono (O_3) es una forma de alta energía del oxígeno. Se produce cuando la luz ultravioleta o una descarga eléctrica actúan en una atmósfera de oxígeno gaseoso. La luz ultravioleta del Sol convierte el oxígeno en ozono en la alta atmósfera (estratosfera), dando lugar a la ozonosfera o «capa de ozono» que protege a la Tierra de algunas radiaciones ultravioleta de alta energía, procedentes del Sol, que de otra forma llegarían hasta la superficie de la Tierra y serían altamente perjudiciales.



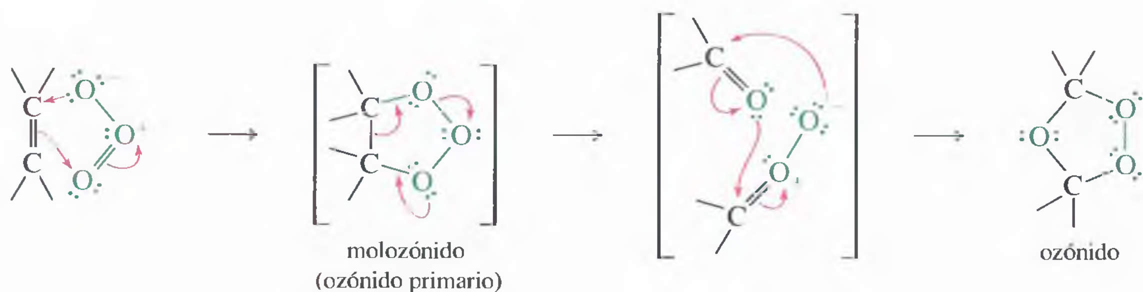
$$\tfrac{3}{2}O_2 + 34\ \text{kcal}\ (142\ \text{kJ}) \longrightarrow O_3$$

El ozono es un poderoso irritante de los pulmones, que causa tos, dolor de garganta y cansancio. También puede incrementar la sensibilidad de una persona a los alergenos. El mecanismo puede implicar la peroxidación de los dobles enlaces de los ácidos grasos que constituyen los tensoactivos y forman las membranas de las células que recubren los bronquios y los pulmones.

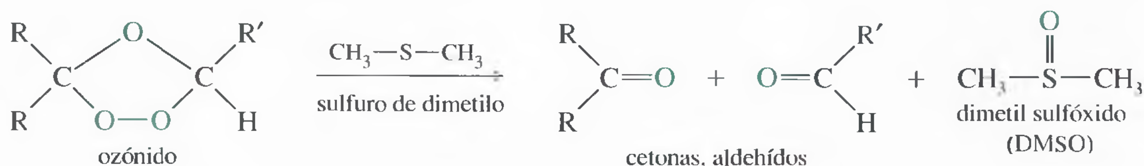
El ozono tiene 34 kcal/mol (142 kJ/mol) de exceso de energía respecto al oxígeno y es mucho más reactivo que éste. La estructura de Lewis del ozono muestra que el átomo de oxígeno central soporta una carga positiva y cada uno de los átomos de oxígeno exteriores, la mitad de carga negativa.

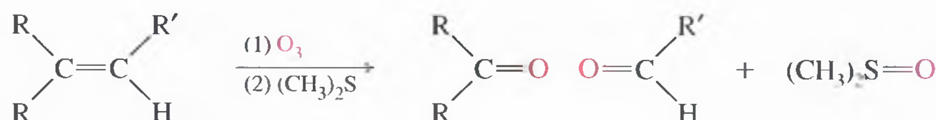


El ozono reacciona con un alqueno para formar un compuesto cíclico llamado *ozónido primario* o *molozónido* (porque se ha adicionado un mol de ozono). El molozónido tiene dos uniones peroxi (—O—O—), por lo que es bastante inestable y se reordena rápidamente, incluso a bajas temperaturas, para formar un ozónido.



Los ozónidos no son muy estables y difícilmente se aíslan. En la mayoría de los casos se reducen inmediatamente con agentes reductores moderados como el zinc o (más recientemente) el sulfuro de dimetilo. Los productos de esta reducción son cetonas y aldehídos.

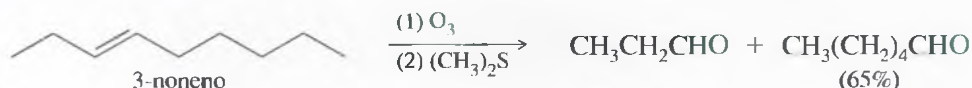


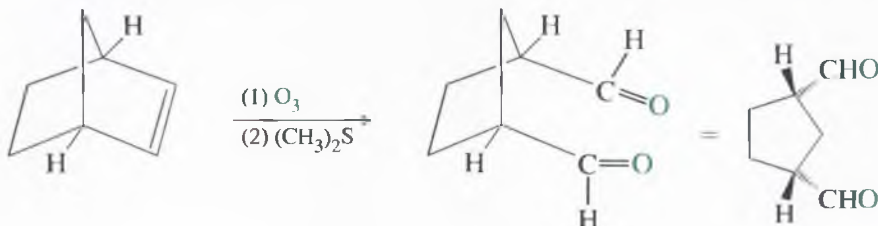


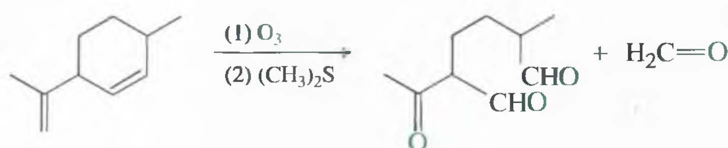
Las reacciones siguientes muestran los productos que se obtienen de la ozonólisis de algunos alquenos representativos. Se utiliza (1) y (2) para indicar las etapas de las secuencias de dos pasos cuando sólo se utiliza una flecha de reacción.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Para predecir los productos de la ozonólisis de un alqueno, suprima el doble enlace y añada dos átomos de oxígeno en forma de grupos carbonilo (C=O) donde estaba el doble enlace.

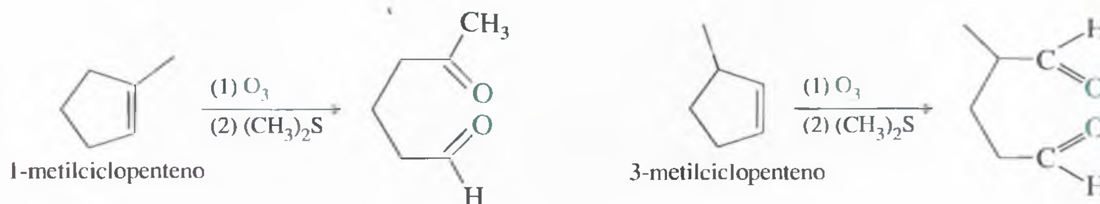






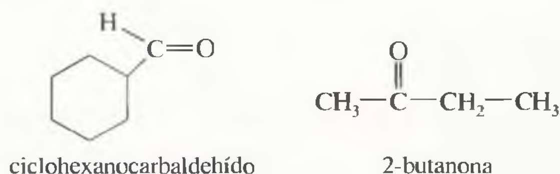
El ozono es un poderoso agente oxidante que a veces se suele utilizar como sustituyente del cloro para desinfectar el agua de las piscinas. El ozono oxida la materia orgánica y mata a las bacterias y a las algas. Se utiliza en lugar del cloro porque puede ser generado *in situ* (no hay que almacenarlo como en el caso de los productos altamente tóxicos tales como el cloro o el hipoclorito de sodio) y no produce subproductos altamente peligrosos.

Uno de los usos más frecuentes de la ozonólisis ha sido la determinación de las posiciones de los dobles enlaces en los alquenos; por ejemplo, si no se está seguro de la posición del grupo metilo en un metilciclopenteno, los productos del proceso de ozonólisis-reducción confirmarían la estructura del alqueno inicial.



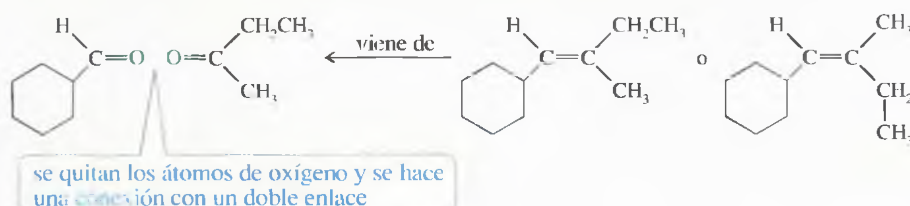
PROBLEMA RESUELTO 8.7

La ozonólisis-reducción de un alqueno desconocido da lugar a una mezcla equimolecular de ciclohexano-carbaldehído y 2-butanona. Determine la estructura del alqueno inicial.



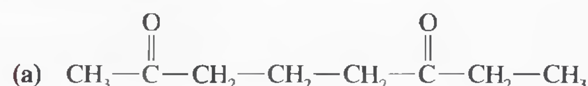
SOLUCIÓN

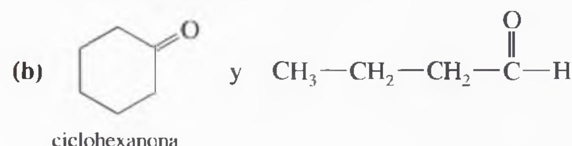
Se puede reconstruir el alqueno quitando los dos átomos de oxígeno de los grupos carbonilo (C=O) y conectando los átomos de carbono que quedan mediante un doble enlace; sin embargo, hay una duda: el alqueno inicial podría ser cualquiera de los dos isómeros geométricos posibles.

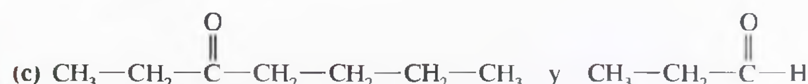


PROBLEMA 8.36

Formule las estructuras de los alquenos que darían lugar a los siguientes productos a partir de una ozonólisis-reducción.





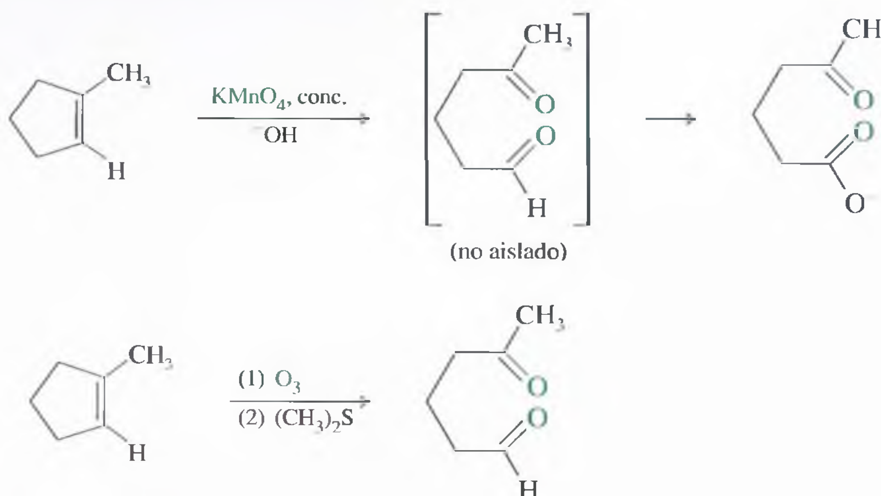


8.15C Comparación entre la ruptura con permanganato y la ozonólisis

Tanto el permanganato como la ozonólisis rompen el doble enlace carbono-carbono y lo sustituyen por grupos carbonilos (C=O). En la ruptura con permanganato, cuando se forman grupos aldehído, estos grupos se oxidan a ácidos carboxílicos. En la ozonólisis-reducción, los grupos aldehído se generan en el paso de reducción con sulfuro de dimetilo (y no con ozono) y estos aldehídos no se oxidan.

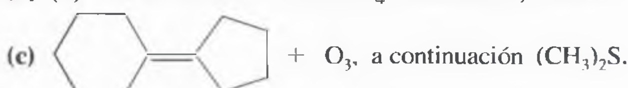
SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

El tetraóxido de osmio, frío, el $KMnO_4$ diluido y la epoxidación oxidan el enlace pi de un alqueno pero dejan intacto el enlace sigma. El ozono y el $KMnO_4$ concentrado y caliente, rompen completamente el doble enlace para dar lugar a compuestos carbonilos.



PROBLEMA 8.37

Prediga los productos mayoritarios de las siguientes reacciones:

(a) (*E*)-3-metil-3-octeno + ozono, a continuación $(CH_3)_2S$.
(b) (*Z*)-3-metil-3-octeno + $KMnO_4$ concentrado, caliente.
(c)  + O_3, a continuación $(CH_3)_2S$.
(d) 1-etilciclohepteno + ozono, a continuación $(CH_3)_2S$.
(e) 1-etilciclohepteno + $KMnO_4$ concentrado, caliente.
(f) 1-etilciclohepteno + $KMnO_4$ diluido, frío.

8.16 Polimerización de alquenos

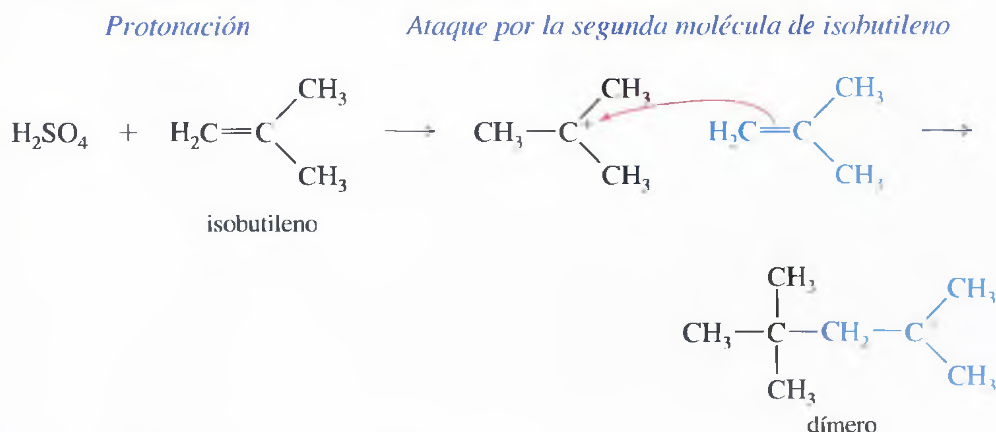
Un **polímero** es una molécula grande formada por unidades mucho más pequeñas que se repiten (**monómeros**) uniéndose entre ellas. Los alquenos sirven como monómeros para algunos de los polímeros más frecuentes, como el polietileno, poliestireno, poli-(cloruro de vinilo) y muchos otros. Los alquenos generalmente dan lugar a **polímeros de adición**, mediante la rápida adición de una molécula al extremo de una cadena polimérica creciente, por esta razón, los polímeros de adición también son conocidos como **polímeros de**

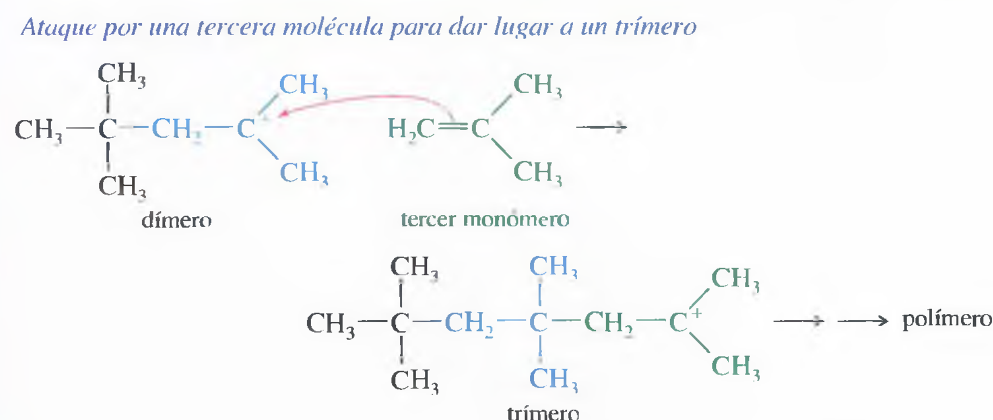
crecimiento o elongación de cadena. Generalmente hay un reactivo intermedio (catión, anión o radical) en el extremo de crecimiento de la cadena.

Muchos alquenos experimentan polimerización de adición en las condiciones adecuadas. El mecanismo de crecimiento de la cadena implica la adición del reactivo a un extremo de la cadena creciente a través del doble enlace del alqueno monómero. Dependiendo de la estructura del monómero, los intermedios reactivos pueden ser carbocationes, radicales libres o carbaniones.

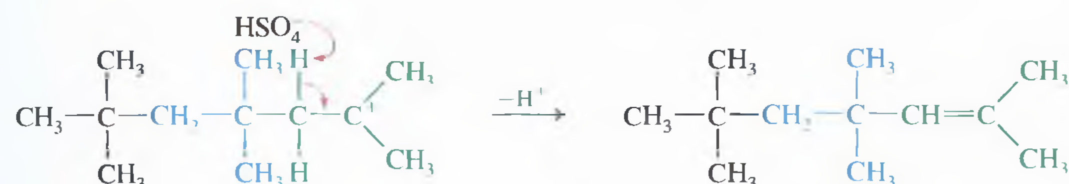
8.16A Polimerización catiónica

Los alquenos que forman carbocationes con facilidad son buenos candidatos para la **polimerización catiónica**, éste es otro ejemplo de adición electrofílica a un alqueno. A continuación se explicará qué pasa cuando el isobutileno se trata con pequeñas cantidades de ácido sulfúrico concentrado. La protonación del alqueno da lugar al carbocatión. Si se dispone de una gran cantidad de isobutileno, otra molécula de alqueno puede actuar como nucleófilo y atacar al carbocatión para dar lugar al *dímero* (unión de dos monómeros) y formar otro carbocatión. Si las condiciones son apropiadas, al extremo catiónico creciente de la cadena se seguirán añadiendo más moléculas de monómero. El polímero del isobutileno es el *poliisobutileno*, uno de los constituyentes del *caucho de butilo* que se utiliza en la fabricación de recubrimientos, tuberías y otros productos de caucho sintético.



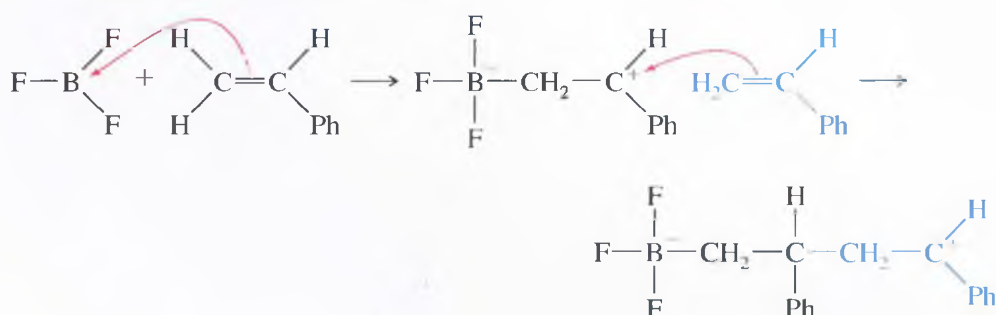


La pérdida de un protón es la reacción colateral más frecuente que termina la reacción en cadena:

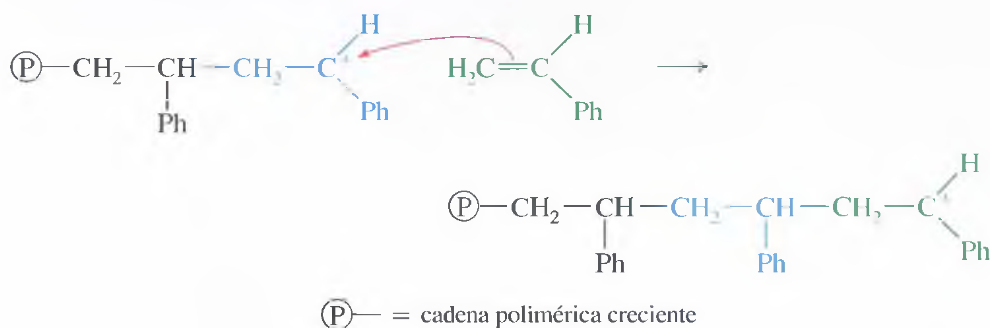


El trifluoruro de boro (BF_3) es un catalizador excelente para la polimerización catiónica, ya que no deja contraión que pueda atacar al carbocatión al final de la cadena. El trifluoruro de boro es deficiente en electrones y un ácido de Lewis fuerte, se añade al extremo menos sustituido del doble enlace de un alqueno para formar un carbocatión más estable. Cada molécula de monómero adicional se añade con la misma orientación, dando siempre lugar al carbocatión más estable. La siguiente reacción muestra la polimerización del estireno (vinilbenceno) utilizando BF_3 como catalizador.

Primer paso del alargamiento de la cadena

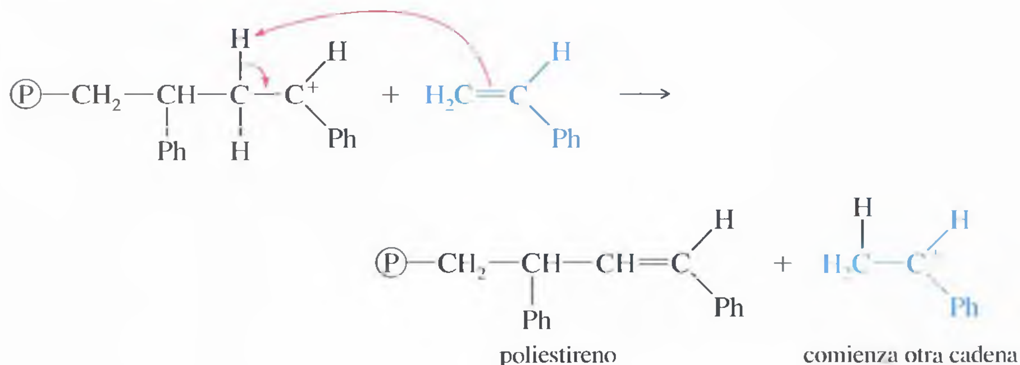


La polimerización continúa



La terminación más probable de esta polimerización catalizada por BF_3 es la pérdida de un protón del carbocatión del final de la cadena; sin embargo, esta reacción colateral protona a otra molécula de estireno, iniciando una nueva reacción polimérica.

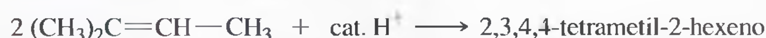
Terminación de una cadena de polímero



El producto de esta polimerización es el poliestireno: plástico transparente, quebradizo, que a menudo se usa en lentes baratas, contenedores transparentes y espuma de poliestireno aislante. El poliestireno es el componente mayoritario de las cuentas o esférulas de resina que se utilizan para obtener proteínas sintéticas, mediante síntesis en fase sólida (*véase* Sección 24.11.)

PROBLEMA 8.38

Proponga un mecanismo para la siguiente reacción:



$$2\,(CH_3)_2C{=}CH{-}CH_3 \;+\; \text{cat. } H^+ \longrightarrow \text{2,3,4,4-tetrametil-2-hexeno}$$

PROBLEMA 8.39

Escriba los tres primeros pasos (hasta el tetrámero) para la polimerización catalizada por BF_3 del propileno para dar lugar a polipropileno.

PROBLEMA 8.40

Cuando el ciclohexanol se deshidrata a ciclohexeno, se forma una sustancia verde gomosa en el fondo del recipiente. Sugiera de qué podría ser el residuo y proponga un mecanismo para su formación (hasta el dímero).

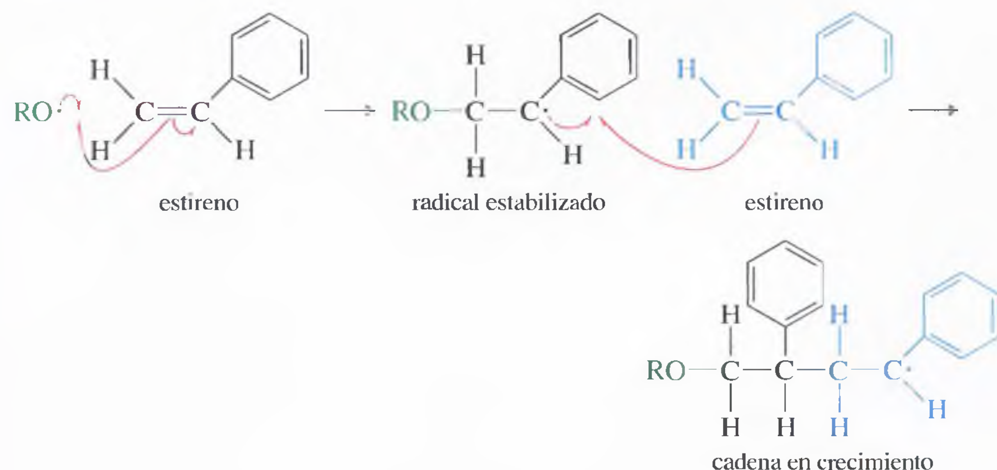
8.16B Polimerización radicalaria

Muchos alquenos experimentan **polimerización radicalaria** cuando se calientan con iniciadores radicalarios. Por ejemplo, el estireno polimeriza a poliestireno cuando se calienta a 100°C con un peróxido iniciador. Un radical se añade al estireno para formar un radical estabilizado por resonancia, que ataca a otra molécula de estireno para formar un radical elongado de mayor longitud.



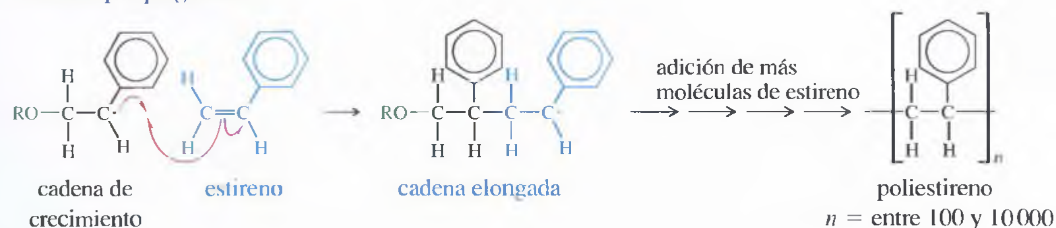
Paso de iniciación $ROOR \xrightarrow{\text{calor}} 2\,RO\cdot$

Paso de propagación



Cada paso de propagación añade otra molécula de estireno al extremo del radical de la cadena en crecimiento. Esta adición siempre transcurre con la orientación que da lugar a otro radical bencílico estabilizado por resonancia (próximo a un anillo bencénico).

Paso de propagación



La cadena en crecimiento puede continuar con la adición de varios cientos o miles de unidades de estireno. Eventualmente, la reacción en cadena se para, bien por el acoplamiento de dos cadenas o por reacción con una impureza (como, por ejemplo, oxígeno), o porque se ha agotado el monómero.

PROBLEMA 8.41

Muestre el intermedio que se formaría si la cadena en crecimiento se añadiera al otro extremo del doble enlace del estireno. Explique por qué el polímero final tiene grupos fenilo en átomos de carbono alternos en lugar de estar distribuidos al azar.

El etileno también se polimeriza mediante un mecanismo radicalario. Con el etileno, los intermedios radicalarios son menos estables, por lo que las condiciones de la reacción han de ser más enérgicas. El etileno normalmente se polimeriza utilizando iniciadores radicalarios a presiones de 3 000 atm y temperaturas de 200°C. El producto, conocido como *polietileno de baja densidad*, es el que normalmente se utiliza para hacer bolsas de plástico.

PROBLEMA 8.42

Proponga un mecanismo para la reacción de las tres primeras unidades de etileno en la polimerización de etileno en presencia de un peróxido.



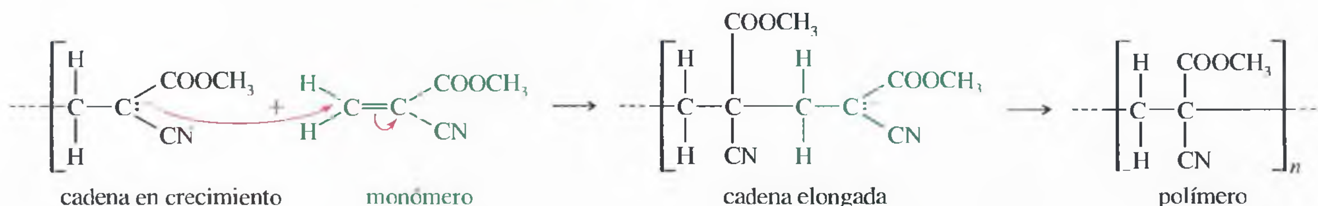
8.16C Polimerización aniónica

Igual que la polimerización catiónica, la **polimerización aniónica** depende de la presencia de un grupo estabilizante. Para estabilizar aniones, el doble enlace debería tener un grupo atrayente de electrones fuerte como un grupo carbonilo, un grupo ciano o un grupo nitro. El α-cianoacrilato de metilo contiene dos grupos atrayentes de electrones poderosos y experimenta adiciones nucleofílicas muy fácilmente. Si este monómero líquido se extiende formando una película fina entre dos superficies con trazas de impurezas básicas (óxidos de metales, etc., que actúan como catalizadores), se produce su rápida polimerización. El polímero solidificado une las dos superficies. Los químicos que sintetizaron este monómero por primera vez se dieron cuenta de lo fácilmente que polimerizaba y de que podría servir como pegamento rápido. El α-cianoacrilato de metilo se vende comercialmente como Super Glue® (pegamento rápido y resistente del tipo Loctite®).

Paso de iniciación

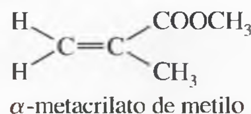


Paso de propagación



PROBLEMA 8.43

Represente un mecanismo para la polimerización catalizada por una base del α-metacrilato de metilo para formar el polímero Plexiglás®.



α-metacrilato de metilo

ESTRATEGIAS PARA RESOLVER PROBLEMAS

Síntesis orgánica

Los haluros de alquilo y los alquenos se obtienen a partir de otros compuestos y se transforman fácilmente en otros grupos funcionales. Esta versatilidad los hace útiles como reactivos e intermedios en la síntesis orgánica. Los alquenos son particularmente importantes para la síntesis industrial, ya que son baratos y están disponibles en grandes cantidades a partir del *cracking* y de la deshidrogenación de las fracciones del petróleo.

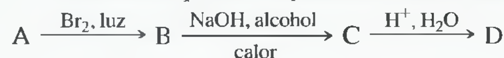
La **síntesis orgánica** consiste en la preparación de los compuestos deseados a partir de sustancias precursoras fácilmente disponibles. La síntesis es una de las principales áreas de la química orgánica y casi cada capítulo de este libro trata de alguna forma la síntesis orgánica. Una síntesis puede ser una reacción de un solo paso, o puede incluir varios pasos e incorporar alguna estrategia para conseguir el esqueleto de carbono correcto con todos sus grupos funcionales en las posiciones adecuadas.

Muchos de los problemas incluidos en este libro son problemas de síntesis. En algunos de estos problemas se pregunta cómo se convierten los reactivos en el producto deseado. En algunos de ellos las respuestas constan de un solo paso, mientras que en otros se requieren varios pasos y puede haber muchas respuestas que sean correctas. Para resolver problemas con múltiples pasos, con frecuencia es útil analizar el problema desde el final hasta el principio: se comienza con el producto deseado (conocido como *compuesto diana*) y se piensa cómo podría ser cambiado mentalmente o romperse para obtener los reactivos. Esta aproximación a la síntesis se conoce como **análisis retrosintético**.

Algunos problemas permiten comenzar con compuestos que tienen ciertas restricciones; por ejemplo, se pueden utilizar alcoholes que no contengan más de cuatro átomos de carbono. El análisis retrosintético puede utilizarse para romper el compuesto diana en fragmentos que no tengan más de cuatro carbonos. Estos fragmentos podrían formarse a partir de alcoholes apropiados mediante transformaciones secuenciales de grupos funcionales.

Las sugerencias siguientes podrían ayudar a resolver problemas de síntesis:

1. No suponga una sustancia inicial y pruebe todas las posibles reacciones a partir de las que se puede obtener el compuesto diana. Comience con el compuesto diana y utilice un análisis retrosintético para simplificarlo.
2. Utilice ecuaciones sencillas, con los reactivos escritos por encima y por debajo de las flechas para mostrar las reacciones. Las reacciones no tienen que estar ajustadas, pero deberían incluir todos los reactivos y las condiciones que son importantes para el resultado de la reacción.

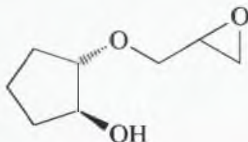


$$A \xrightarrow{Br_2,\ luz} B \xrightarrow[calor]{NaOH,\ alcohol} C \xrightarrow{H^+,\ H_2O} D$$

3. Centre la atención en los grupos funcionales, ya que generalmente es donde las reacciones se producen. No utilice reactivos que reaccionen con un grupo funcional que no se haya de modificar.

Cuando se resuelven problemas de síntesis en múltiples pasos, es raro que la solución se «vea» inmediatamente. Estos problemas se resuelven mejor sistemáticamente, trabajando hacia atrás y considerando rutas alternativas. Para ilustrar una aproximación sistemática que pueda ser útil para resolver problemas de múltiples pasos sintéticos, trabajaremos sobre la síntesis de un éter estructuralmente complejo, partiendo de alquenos. El método que se describe aquí para resolver problemas servirá para capítulos posteriores de síntesis de múltiples pasos, basadas en las reacciones de grupos funcionales adicionales.

Un análisis retrosintético sistemático comienza examinando la estructura del producto. Se estudiará la síntesis del compuesto siguiente a partir de alquenos que contengan hasta cinco átomos de carbono.

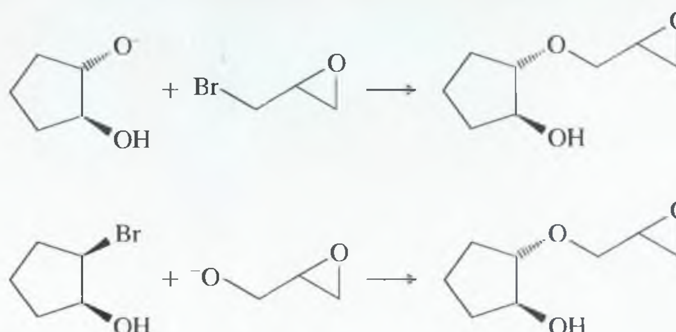


1. **Revisión de los grupos funcionales y del esqueleto de carbono del compuesto diana.** El compuesto final es un éter. Hay un grupo alquilo con un anillo de ciclopentano con dos átomos de oxígeno en posición *trans*. El otro grupo tiene tres carbonos que contienen un anillo de epóxido, reactivo.

2. **Revisión de los grupos funcionales y del esqueleto de carbono de las sustancias iniciales (si se especifican) y ver cómo sus esqueletos se pueden corresponder con el compuesto diana.** Para la síntesis se comienza con alquenos que contengan hasta cinco átomos de carbono, para que todos los grupos funcionales del producto sean derivados de los alquenos. Lo mejor es comenzar con ciclopenteno para obtener un anillo de cinco carbonos y propeno para obtener una cadena de tres carbonos.

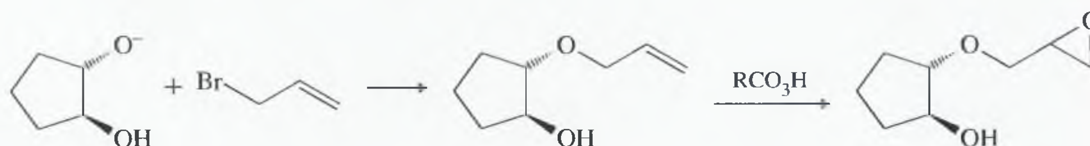
3. **Comparación de métodos para sintetizar los grupos funcionales del compuesto diana y selección de las reacciones que sean más apropiadas para obtener el producto correcto.** Este paso puede requerir el escribir varias reacciones posibles y evaluarlas.

   Los éteres pueden sintetizarse mediante sustituciones nucleofílicas entre haluros de alquilo y alcóxidos (Sección 6.9). El producto final podría formarse por ataque S_N2 de un ión alcóxido a un haluro de alquilo de cualquiera de las dos formas siguientes:



   La primera reacción es mejor, ya que el ataque S_N2 se produce sobre un haluro de alquilo primario, mientras que la segunda se produce sobre un haluro secundario. Además, en la segunda reacción el alcóxido podría desprotonar al alcohol de la izquierda y hacer que la reacción fracasara.

4. **En general, es mejor poner los grupos funcionales de los reactivos al final de la síntesis.** El compuesto final contiene un anillo de epóxido reactivo. Los epóxidos reaccionan con los ácidos y con las bases, y no podrían permanecer inalterados en la reacción de formación del éter anterior. Quizás sea mejor que el epóxido se añada después de la formación del éter; esto da lugar a la siguiente síntesis en dos pasos:



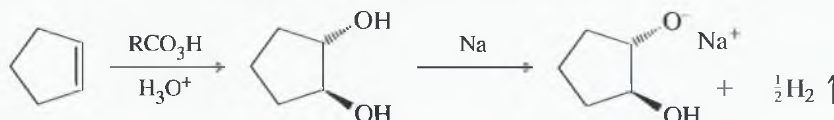
5. **Se resuelve el problema desde el final hasta el principio cuando se requieren varios pasos y se comparan diferentes métodos para sintetizar los reactivos que se necesitan para el paso final.** Este proceso puede requerir que se escriban varias secuencias de reacciones posibles y que se evalúen, teniendo en cuenta las sustancias iniciales.

   Se necesitan dos reactivos para formar el éter: un haluro alílico y un ión alcóxido. Los iones alcóxido normalmente se forman por la reacción de un alcohol con sodio metálico:

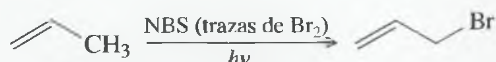


$$R{-}O{-}H + Na \longrightarrow Na^{+}\ {}^{-}O{-}R + \tfrac{1}{2}H_2\uparrow$$

   El alcóxido que se forma en el paso final lo hace añadiendo sodio a *trans* diol. Los dioles *trans* se forman por epoxidación e hidrólisis de alquenos (Sección 8.13).



La otra parte que se necesita es un bromuro alílico. Los bromuros alílicos se forman por bromación alílica de alquenos (Sección 6.6B).



6. **Resumen de la síntesis completa en el sentido directo, hacia delante, incluyendo todos los pasos y todos los reactivos, y comprobando si hay errores u omisiones.**
Este resumen se lo dejamos a usted (Problema 8.44), para que repase los conceptos químicos que hay implicados en la síntesis y el método que se utiliza en la síntesis de múltiples pasos.

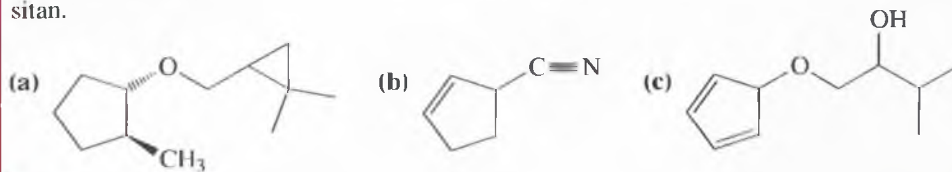
PROBLEMA 8.44

Resuma la síntesis expuesta anteriormente. Este resumen debería hacerse en el sentido sintético (hacia delante), mostrando cada paso y todos los reactivos.

El Problema 8.45 requiere idear varias síntesis en pasos múltiples. Como práctica para resolver el problema, se sugiere que se proceda siguiendo ordenadamente los cinco pasos que se mencionaron anteriormente.

PROBLEMA 8.45

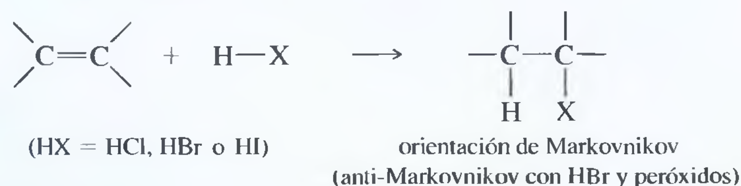
Explique cómo sintetizaría cada compuesto, comenzando con alquenos o cicloalquenos que no contengan más de seis átomos de carbono. Se pueden utilizar reactivos adicionales si se necesitan.



RESUMEN Reacciones de alquenos

1. Adiciones electrofílicas

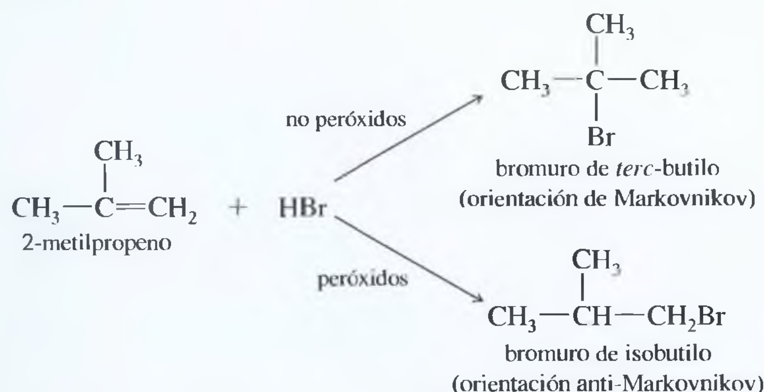
(*a*) *Adición de haluros de hidrógeno* (Sección 8.3)



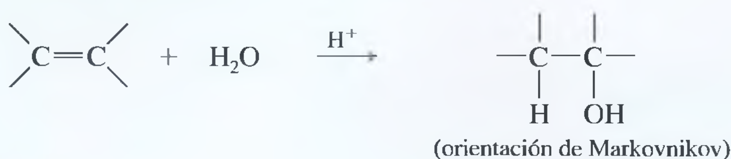
(HX = HCl, HBr o HI)

orientación de Markovnikov
(anti-Markovnikov con HBr y peróxidos)

Ejemplo

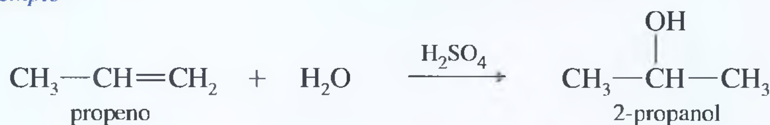


(*b*) *Hidratación catalizada por ácidos* (Sección 8.4)



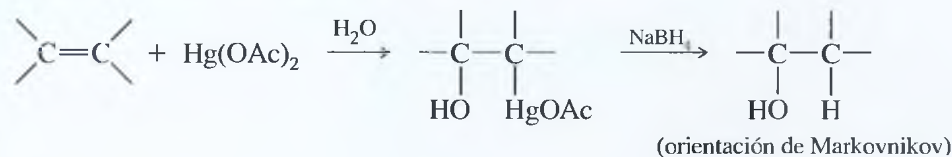
(orientación de Markovnikov)

Ejemplo



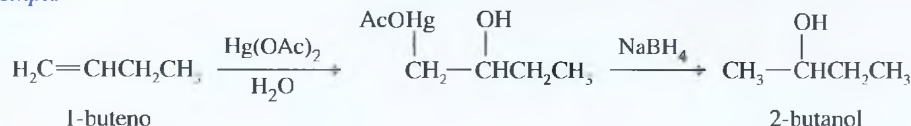
propeno 2-propanol

(*c*) *Oximercuriación-desmercuriación* (Sección 8.5)



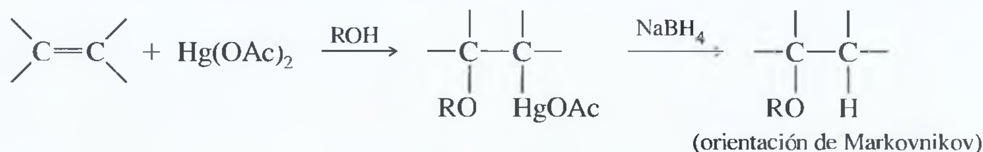
(orientación de Markovnikov)

Ejemplo



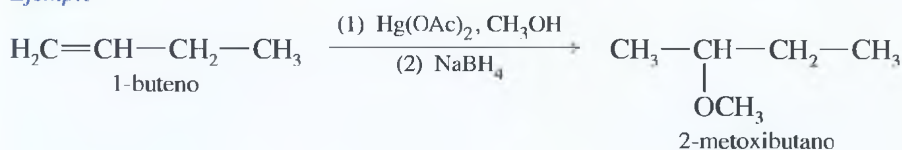
1-buteno 2-butanol

(*d*) *Alcoximercuriación-desmercuriación* (Sección 8.6)



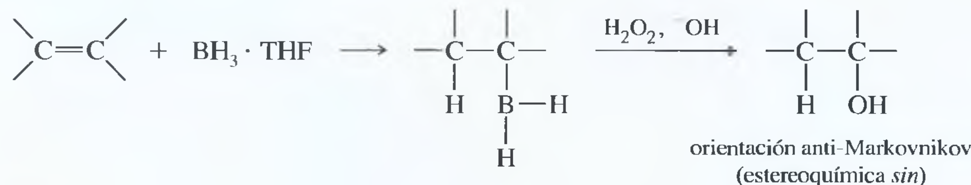
(orientación de Markovnikov)

Ejemplo



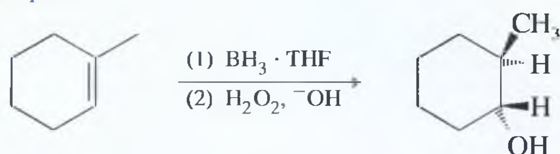
1-buteno 2-metoxibutano

(*e*) *Hidroboración-oxidación* (Sección 8.7)

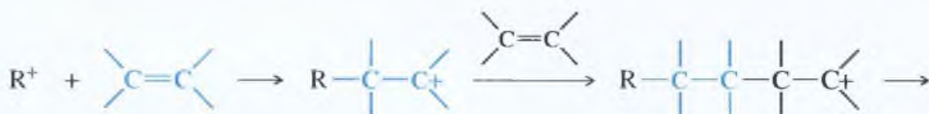


orientación anti-Markovnikov
(estereoquímica *sin*)

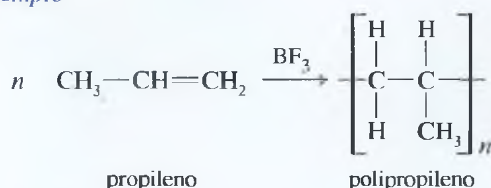
Ejemplo



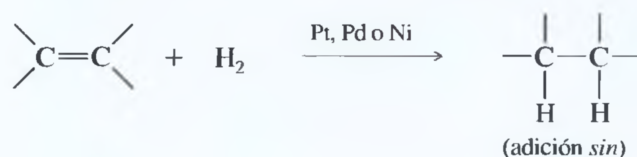
(*f*) *Polimerización* (Sección 8.16)



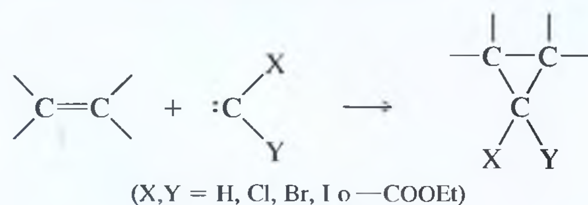
Ejemplo



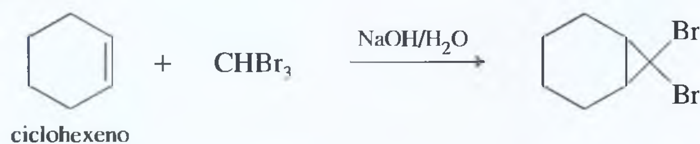
2. Reducción: hidrogenación catalítica (Sección 8.8)



3. Adición de carbenos: ciclopropanación (Sección 8.9)

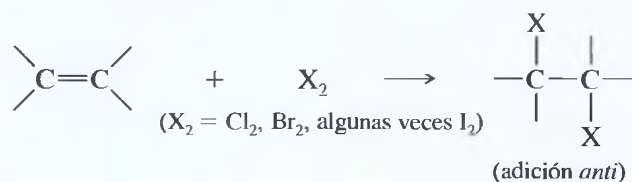


Ejemplo



4. Adiciones oxidativas

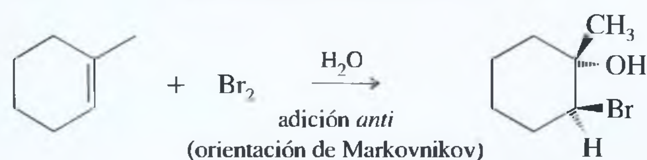
(*a*) *Adición de halógenos* (Sección 8.10)



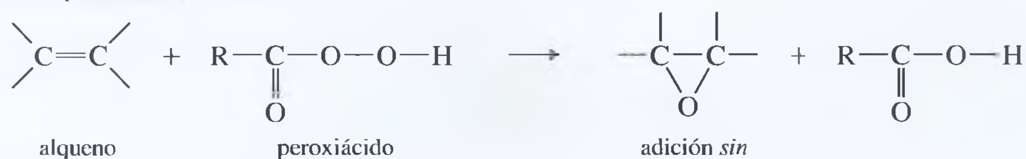
Ejemplo



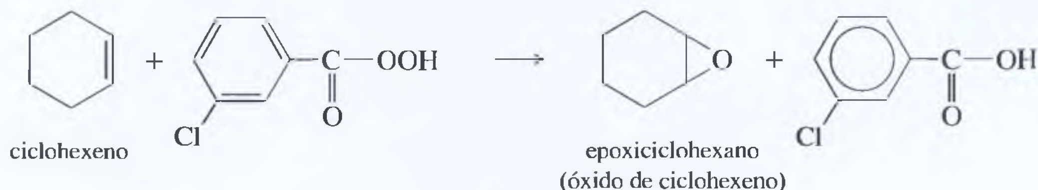
(*b*) *Formación de halohidrinas* (Sección 8.11)



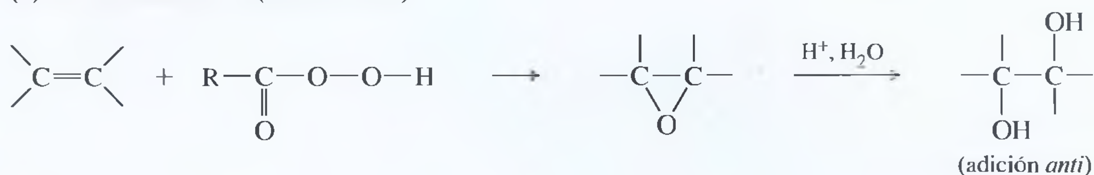
(*c*) *Epoxidación* (Sección 8.12)



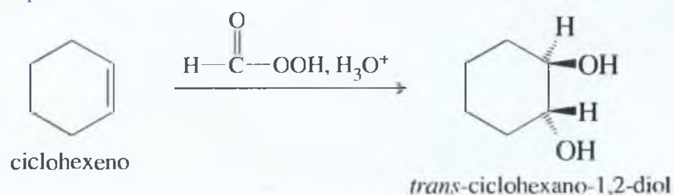
Ejemplo



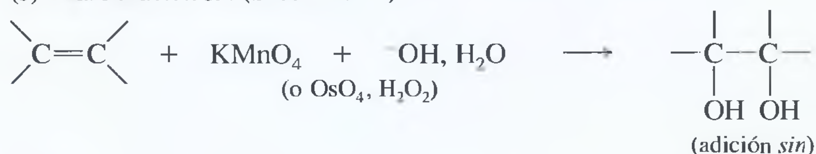
(*d*) *Hidroxilación anti* (Sección 8.13)



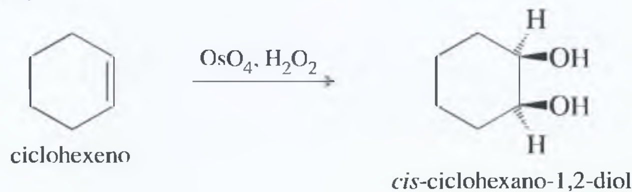
Ejemplo



(*e*) *Hidroxilación sin* (Sección 8.14)



Ejemplo

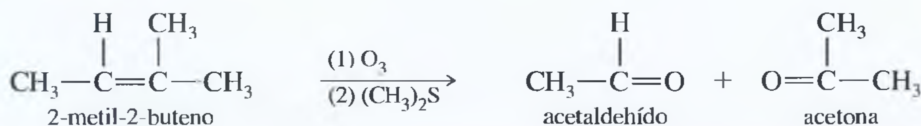


5. Ruptura oxidativa de alquenos (Sección 8.15)

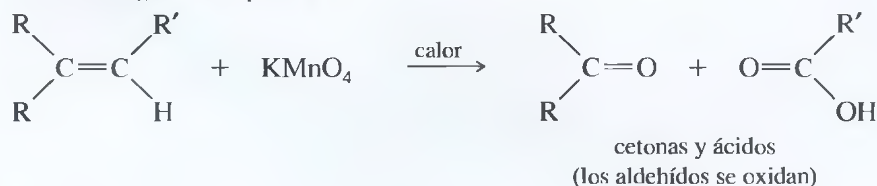
(*a*) *Ozonólisis*



Ejemplo



(*b*) *Permanganato de potasio*



cetonas y ácidos
(los aldehídos se oxidan)

Ejemplo



2-metil-2-buteno ácido acético acetona

Glosario del Capítulo 8

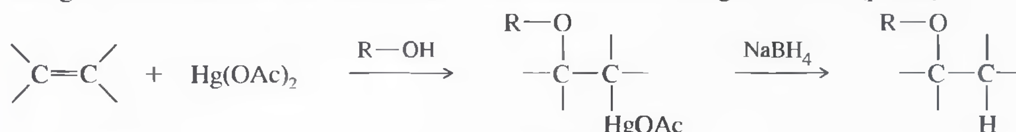
Adición Reacción que implica un incremento del número de grupos unidos al alqueno y un decrecimiento del número de elementos de insaturación. (p. 314)

Adición *anti*: adición en la que dos grupos se añaden a las caras opuestas del doble enlace (como la adición de Br_2). (p. 326)

Adición electrofílica: adición en la que el electrófilo (aceptor del par de electrones) se enlaza primero a uno de los carbonos del doble enlace, seguido por el nucleófilo. (p. 315)

Adición *sin*: adición en la que dos grupos se insertan por la misma cara del doble enlace (como en la hidroxilación con tetraóxido de osmio). (p. 326)

Alcoximercuriación Adición de acetato de mercurio (II) a un alqueno en solución alcohólica, dando lugar a un intermedio alcoximercúrico. La desmercuriación da lugar a un éter. (p. 326)



Análisis retrosintético Método de trabajar hacia atrás para resolver problemas de síntesis de múltiples pasos. (p. 357)

Carbeno Reactivo intermedio con un átomo de carbono neutro que sólo tiene dos enlaces y dos electrones no enlazantes. El metileno ($:CH_2$) es el carbeno más sencillo. (p. 336)

Catálisis heterogénea Utilización de un catalizador que está en una fase diferente de la de los reactivos; por ejemplo, en la hidrogenación con platino, el catalizador es sólido, fase distinta a la del alqueno, líquido (en solución). (p. 334)

Catálisis homogénea Utiliza un catalizador que está en la misma fase que los reactivos; por ejemplo, el catalizador ácido en la hidratación está en la misma fase que el alqueno. (p. 334)

Desmercuriación Eliminación de una especie de mercurio de una molécula. La desmercuriación de los productos de oximercuriación y alcoximercuriación generalmente se realiza utilizando borohidruro de sodio. (p. 325)

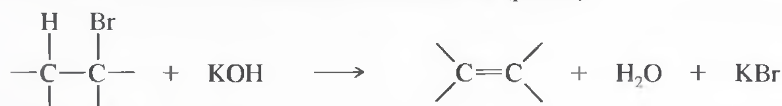
Efecto peróxido Orientación contraria en la adición de HBr a los alquenos, en presencia de peróxidos. Un mecanismo radicalario es el responsable del efecto peróxido. (p. 320)

Eliminación en alfa (eliminación en α) Eliminación de dos átomos o grupos del mismo átomo de carbono. Las eliminaciones alfa se utilizan frecuentemente para la obtención de carbenos. (p. 337)



$$CHBr_3 + KOH \longrightarrow :CBr_2 + H_2O + KBr$$

Eliminación en beta (eliminación en β) Eliminación de dos átomos o grupos de átomos de carbono adyacentes. Ésta es la forma más frecuente de eliminación. (p. 337)



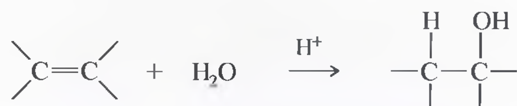
Epóxido (oxirano) Éter cíclico de tres miembros. (p. 344)

Epoxidación: formación de un epóxido, generalmente a partir de un alqueno. Para las epoxidaciones de alquenos normalmente se utiliza un peroxiácido.

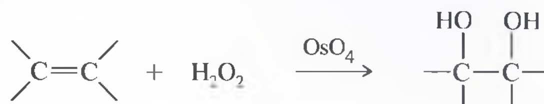
Glicol 1,2-diol. (p. 345)

Halogenación Adición de un halógeno (X_2) a una molécula o la sustitución radicalaria de un halógeno por un hidrógeno (p. 338)

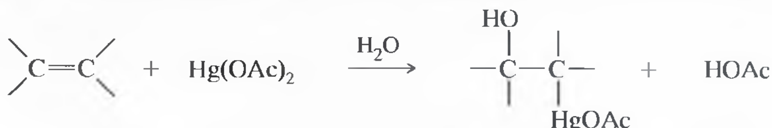
Halohidrina Beta-haloalcohol, con un halógeno y un grupo hidroxilo en átomos de carbono adyacentes. (p. 341)
Hidratación Adición de agua a una molécula. La hidratación de un alqueno da lugar a un alcohol. (p. 322)



Hidroboración Adición de borano (BH_3) o uno de sus derivados (por ejemplo, $BH_3 \cdot THF$) a una molécula. (p. 329)
Hidrogenación Adición de hidrógeno a una molécula. La hidrogenación más frecuente es la adición de H_2 a un doble enlace en presencia de un catalizador (**hidrogenación catalítica**). (p. 333)
Hidroxilación Adición de dos grupos hidroxilo, uno a cada carbono del doble enlace. Formalmente es una oxidación. (p. 347)



Inducción asimétrica (síntesis enantioselectiva) Formación de un producto ópticamente activo a partir de una sustancia inicial ópticamente inactiva. Este proceso requiere la utilización de un reactivo ópticamente activo o de un catalizador. (p. 335)
Ión halonio Intermedio catiónico reactivo, con un anillo de tres miembros que contiene un átomo de halógeno. Generalmente es un **ión cloronio**, un **ión bromonio** o un **ión yodonio**. (p. 339)
Monómero Una de las moléculas pequeñas que se enlaza para formar un polímero. (p. 352)
Oximercuriación Adición de acetato de mercurio (II) acuoso a un alqueno. (p. 324)



Ozonólisis Utilización de ozono, generalmente seguido por reducción, para romper un doble enlace. (p. 350)
Peroxiácido (perácido) Ácido carboxílico con un átomo de oxígeno extra y una unión peroxi (—O—O—). La fórmula general es RCOOOH. (p. 344)
Polimerización Reacción de las moléculas de monómero para formar un polímero.
Polimerización aniónica Proceso de formación de un polímero de adición por polimerización de crecimiento de cadena implicando a un anión en el extremo creciente de la cadena polimérica. (p. 356)
Polimerización catiónica Proceso de formación de un polímero de adición por polimerización de crecimiento de cadena implicando a un catión en el extremo creciente de la cadena polimérica. (p. 353)
Polimerización radicalaria Proceso de formación de un polímero de adición por polimerización de crecimiento de cadena implicando a un radical libre en el extremo creciente de la cadena polimérica. (p. 355)
Polímero Compuesto de peso molecular elevado formado por muchas moléculas de un compuesto sencillo, más pequeño, llamado **monómero**. (p. 352)
Polímero de adición (polímero de crecimiento de cadena) Polímero que se obtiene por la adición rápida de una molécula al extremo creciente de la cadena polimérica, generalmente con un intermedio reactivo (catión, radical o anión) en el extremo de crecimiento de la cadena. (p. 352)
Polímero de crecimiento de cadena Ver **polímero de adición**. (pág.353)
Reacción de Simmons-Smith Ciclopropanación de un alqueno utilizando un reactivo carbenoide generado a partir de diyodometano y el par zinc-cobre. (p. 337)
Reacción estereoespecífica Reacción que transforma diferentes estereoisómeros de las sustancias iniciales en diferentes estereoisómeros del producto. (p. 332)
Reacción regioselectiva Reacción en la que una dirección en la formación o ruptura de un enlace predomina sobre las demás direcciones; por ejemplo, la adición de HCl es regioselectiva, predicha por la regla de Markovnikov. La hidroboración-oxidación es regioselectiva porque da orientaciones anti-Markovnikov. (p. 317)
Regla de Markovnikov (*inicial*) Cuando un protón ácido se añade al doble enlace de un alqueno, el protón se enlaza al átomo de carbono que tiene más átomos de hidrógeno. (*Ampliada*) En una adición electrofílica a un alqueno, el electrófilo se añade de forma que genere el intermedio más estable. (p. 317)

Orientación de Markovnikov: orientación en la adición que sigue la regla de Markovnikov original. Da lugar a la obtención del **producto Markovnikov**. (p. 318)

Orientación anti-Markovnikov: orientación en la adición que es opuesta a la anterior por la regla de Markovnikov original. Da lugar a la obtención del **producto anti-Markovnikov**. (p. 319)

Ruptura oxidativa Ruptura de un enlace carbono-carbono por oxidación. Los dobles enlaces carbono-carbono normalmente se rompen por ozonólisis/reducción o con permanganato concentrado, en caliente. (p. 349)

Síntesis orgánica Preparación de los compuestos orgánicos que se desean a partir de sustancias fácilmente disponibles. (p. 349)

Pautas esenciales para resolver los problemas del Capítulo 8

1. Predecir los productos de las adiciones, oxidaciones, reducciones y rupturas de los alquenos, incluyendo:
   (a) orientación de la reacción (regioquímica),
   (b) estereoquímica
2. Proponer mecanismos lógicos para explicar los productos observados en las reacciones de los alquenos, incluyendo la regioquímica y la estereoquímica.
3. Utilizar el análisis retrosintético para resolver los problemas de síntesis de múltiples pasos, con alquenos como reactivos, intermedios o productos.
4. Cuando para las transformaciones químicas se pueda utilizar más de un método, elegir el mejor método y explicar sus ventajas.
5. Utilizar las pautas que proporcionen los productos de las reacciones como la ozonólisis para determinar la estructura de un alqueno desconocido.

Cuando se estudian las reacciones de forma intensa en los distintos capítulos, los alumnos se pueden preguntar si se deben «memorizar» todas las reacciones. Estudiar química orgánica es como hablar una lengua extranjera y las reacciones son el vocabulario. Sin saber el significado de las palabras, ¿cómo se pueden construir las frases? Con frecuencia es muy útil hacer fichas de reacciones.

En química orgánica, los mecanismos, la regioquímica y estereoquímica son como la gramática. Las reacciones se pueden desarrollar *fácilmente*, igual que la gramática y las palabras que se utilizan al hablar. Los problemas y las síntesis de múltiples pasos son las frases de la química orgánica. Se debe *practicar* combinando todos los aspectos del vocabulario para resolver estos problemas.

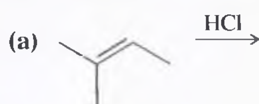
Los estudiantes que suspenden los exámenes con frecuencia lo hacen debido a que memorizan el vocabulario, pero no tienen práctica en resolver problemas: otros fracasan porque piensan que pueden resolver problemas, pero les falta el vocabulario. Si se entienden las reacciones y se pueden resolver los problemas del final del capítulo sin mirar hacia atrás, los exámenes se resolverán positivamente.

Problemas

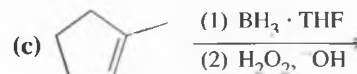
8.46 Defina cada término y ponga un ejemplo.

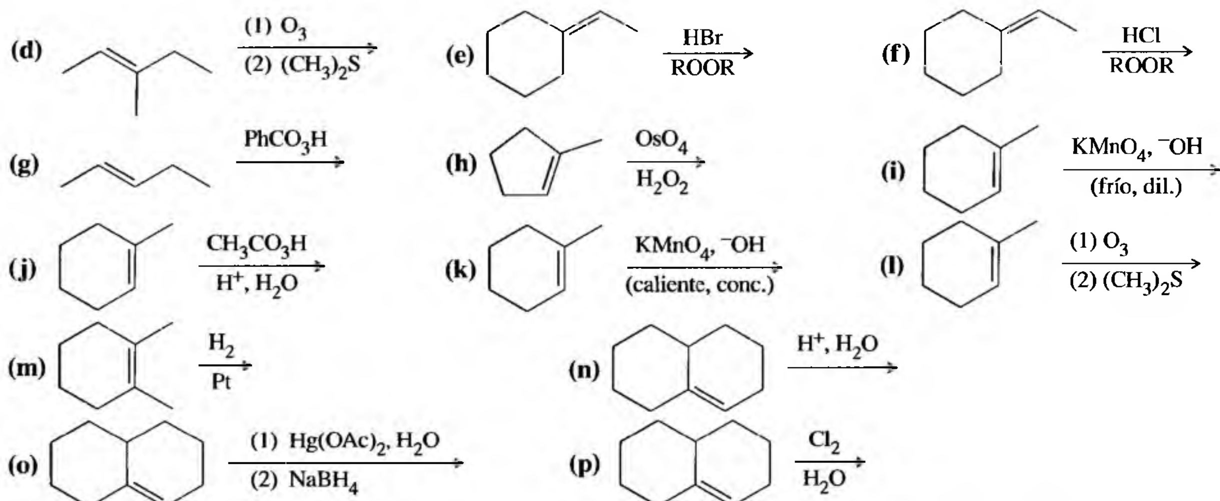
(a) dimerización **(b)** polimerización **(c)** adición electrofílica
(d) adición estereoespecífica **(e)** adición *sin* **(f)** adición *anti*
(g) adición Markovnikov **(h)** adición anti-Markovnikov **(i)** efecto peróxido
(j) hidrogenación **(k)** hidratación **(l)** catálisis homogénea
(m) catálisis heterogénea **(n)** halogenación **(o)** halohidrina
(p) hidroxilación **(q)** epoxidación **(r)** ruptura oxidativa
(s) hidroboración **(t)** oximercuriación-desmercuriación **(u)** alcoximercuriación-desmercuriación
(v) adición de carbeno **(w)** eliminación alfa **(x)** eliminación en beta
(y) polímero de adición **(z)** monómero **(A)** polimerización catiónica

8.47 Prediga los productos mayoritarios de las siguientes reacciones y formule las estructuras de los intermedios. Incluya la estereoquímica donde sea preciso.

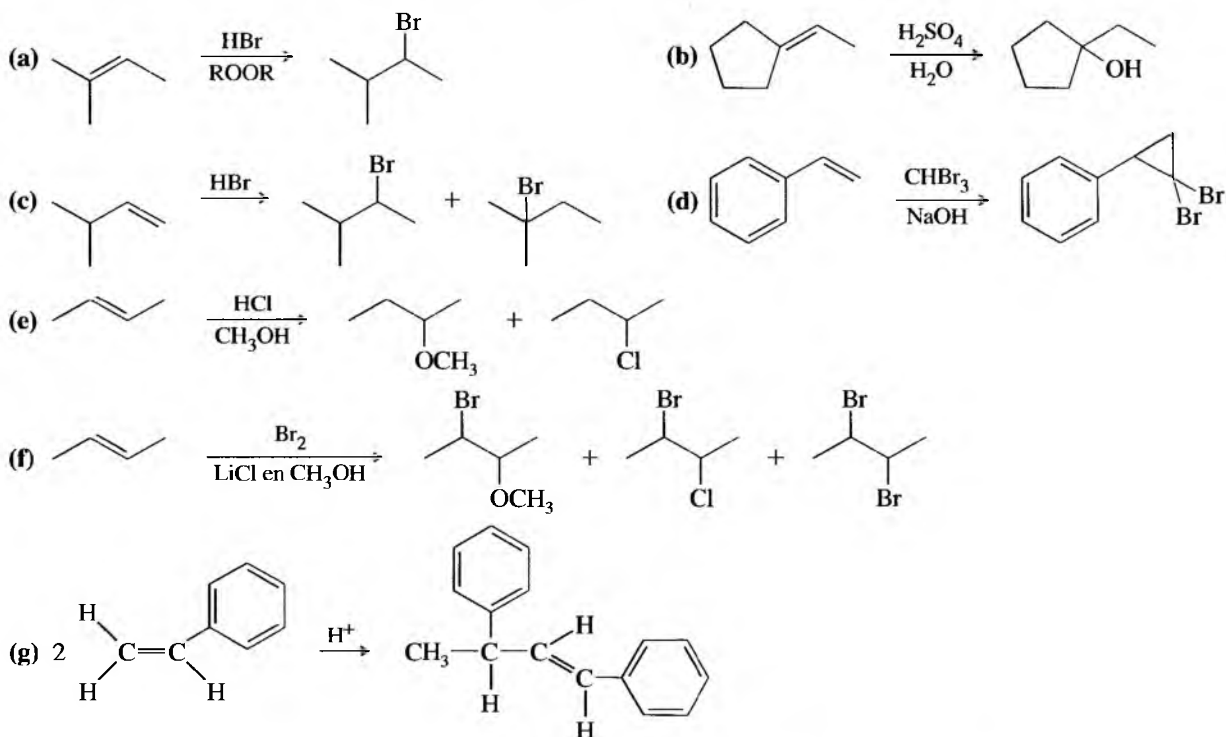
(a) 

(b) 

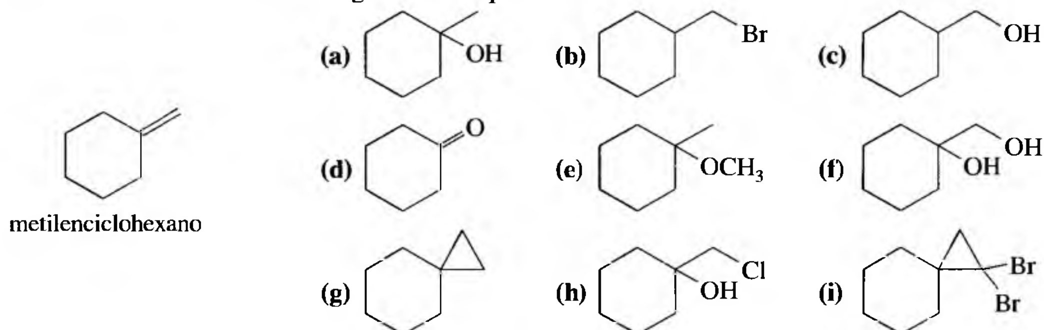
(c) 



8.48 Proponga mecanismos consistentes con las siguientes reacciones:



8.49 Explique cómo sintetizaría cada uno de los siguientes compuestos utilizando metilenciclohexano como sustancia de partida.



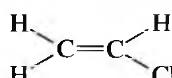
8.50 El limoneno es uno de los compuestos que da al limón su olor característico. Represente las estructuras de los productos que se obtendrán cuando el limoneno reaccione con exceso de cada uno de los siguientes reactivos:



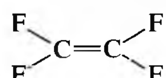
(a) borano en tetrahidrofurano, seguido de peróxido de hidrógeno básico.
(b) ácido *m*-cloroperoxibenzoico.
(c) ozono, a continuación sulfuro de dimetilo.

(d) Mezcla de ácido ósmico y peróxido de hidrógeno.
(e) Permanganato de potasio concentrado y caliente.
(f) Ácido peroxiacético en agua.
(g) Hidrógeno y catalizador de platino.
(h) Bromuro de hidrógeno gas.
(i) Bromuro de hidrógeno gas en una solución de peróxido de dimetilo.
(j) Bromo en solución acuosa.
(k) Cloro gas.
(l) Acetato de mercurio (II) en metanol, seguido de borohidruro de sodio.
(m) Yoduro de metileno pretratado con el par zinc-cobre.

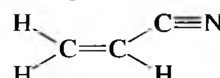
8.51 A continuación se muestran las estructuras de tres monómeros. En cada caso, represente la estructura del polímero que se obtendría mediante la polimerización del monómero. El cloruro de vinilo se polimeriza para obtener plásticos «vinílicos» y tuberías de PVC. El tetrafluoroetileno se polimeriza para obtener Teflón®, que se utiliza en revestimientos antiadherentes, y válvulas y rellenos de PTFE. El acrilonitrilo se polimeriza para obtener Orlon®, que se utiliza para hacer jerséis y alfombras.



cloruro de vinilo



tetrafluoroetileno

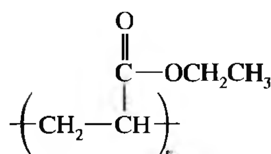


acrilonitrilo

***8.52** Cuando el estireno (vinilbenceno) se comercializa polimerizado, con frecuencia se añade del 1-3% de 1,4-divinilbenceno al estireno. La incorporación de divinilbenceno hace que el polímero sea más fuerte y más resistente a los disolventes orgánicos. Explique por qué una pequeña cantidad de divinilbenceno potencia las propiedades del polímero.

8.53 La polimerización catiónica del isobutileno (2-metilpropeno) se muestra en la Sección 8.16A. El isobutileno con frecuencia polimeriza en condiciones radicalarias. Proponga un mecanismo para la polimerización radicalaria del isobutileno.

8.54 El poli(acrilato de etilo) tiene la fórmula:



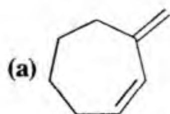
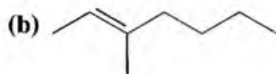
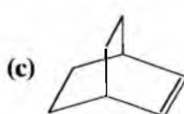
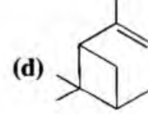
Represente la estructura del monómero acrilato de etilo.

8.55 Represente las estructuras de los compuestos siguientes y determine qué miembro de cada par es más reactivo frente a la adición de HBr.
(a) propeno o 2-metilpropeno
(b) ciclohexeno o 1-metilciclohexeno
(c) 1-buteno o 1,3-butadieno

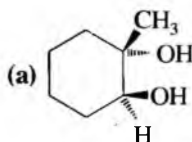
8.56 El ciclohexeno se disuelve en una solución de cloruro de litio en cloroformo. A esta disolución se le añade un equivalente de bromo. La mezcla aislada a partir de esta reacción contiene principalmente una mezcla de *trans*-1,2-dibromociclohexano y *trans*-1-bromo-2-clorociclohexano. Proponga un mecanismo para mostrar cómo se forman estos compuestos.

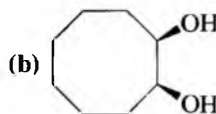
8.57 Represente un diagrama de energía de reacción para los pasos de propagación de la adición radicalaria de HBr a isobutileno. Dibuje las curvas que representen las reacciones que conduzcan a los productos Markovnikov y anti-Markovnikov. Compare los valores de ΔG° y E_a para los pasos limitantes de la velocidad de reacción y explique por qué sólo se observa uno de esos productos.

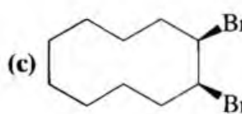
8.58 Diga qué productos se obtendrán cuando los siguientes compuestos se ozonicen y se reduzcan.

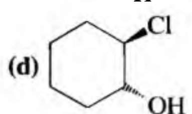
(a)  **(b)**  **(c)**  **(d)** 

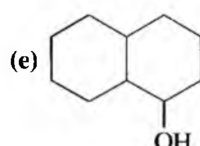
8.59 Explique cómo obtendría los compuestos siguientes a partir de un cicloalqueno apropiado.

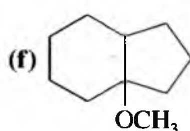
(a) 

(b) 

(c) 

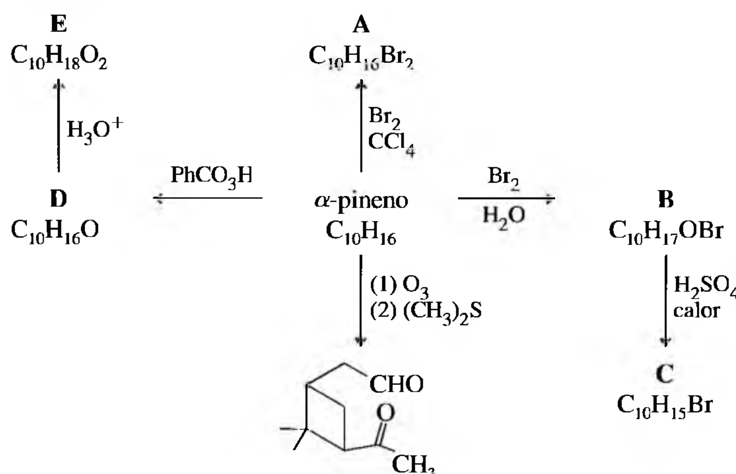
(d) 

(e) 

(f) 

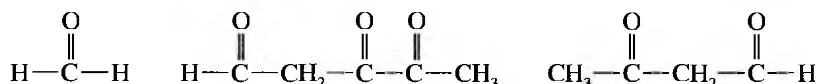
8.60 Un compuesto desconocido **X**, C_2H_9Br, no reacciona con bromo o con $KMnO_4$ diluido. Si se trata con *terc*-butóxido de potasio, **X** da lugar a un solo producto, **Y**, C_5H_8. A diferencia de **X**, **Y** decolora el bromo y cambia el $KMnO_4$ de violeta a marrón. La ozonólisis-reducción de **Y** da lugar a **Z**, $C_5H_8O_2$. Proponga estructuras coherentes para **X**, **Y** y **Z**.

8.61 Uno de los constituyentes del aguarrás es el α-pineno, de fórmula $C_{10}H_{16}$. El siguiente esquema (conocido como «mapa de carreteras o mapa de ruta») recoge alguna de las reacciones del α-pineno. Determine la estructura del α-pineno y de los productos de la reacción, desde **A** hasta **E**.



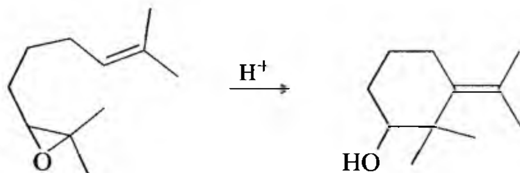
8.62 El atrayente sexual de las moscas tiene la fórmula $C_{23}H_{46}$. Cuando se trata con permanganato de potasio en caliente, esta feromona da lugar a dos productos: $CH_3(CH_2)_{12}COOH$ y $CH_3(CH_2)_7COOH$. Sugiera una estructura para este atrayente sexual. Explique por qué parte de la estructura es incierta.

8.63 En contacto con un catalizador de platino, un alqueno desconocido reacciona con tres equivalentes de hidrógeno para formar 1-isopropil-4-metilciclohexano. Cuando el alqueno desconocido se ozoniza y se reduce, los productos son los siguientes:

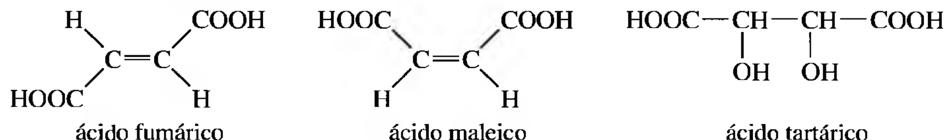


Deduzca la estructura del alqueno desconocido.

***8.64** Proponga un mecanismo para la siguiente reacción:



8.65 Los dos ácidos butenodioicos se conocen como *ácido fumárico* (*trans*) y *ácido maleico* (*cis*). El ácido 2,3-dihidroxibutanodioico se conoce como *ácido tartárico*.

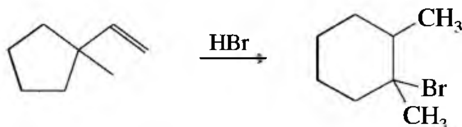


Explique cómo convertiría:

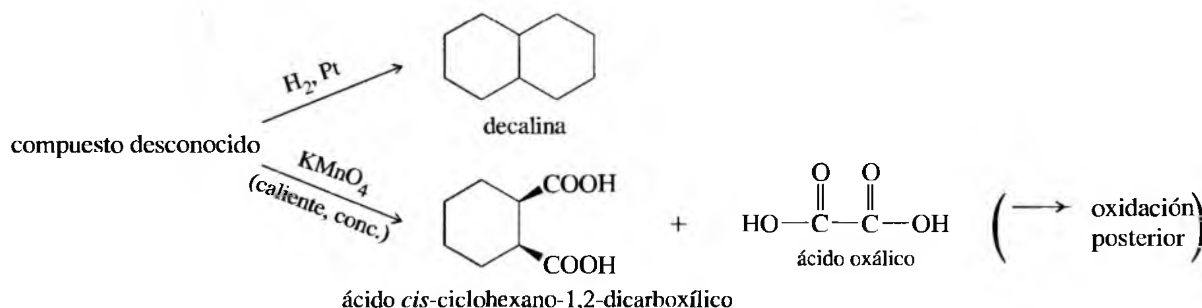
(a) ácido fumárico en ácido (±)-tartárico **(b)** ácido fumárico en ácido *meso*-tartárico
(c) ácido maleico en ácido (±)-tartárico **(d)** ácido maleico en ácido *meso*-tartárico

8.66 El compuesto BD_3 es una forma deuterada del borano. Prediga el producto que se formaría cuando el 1-metilciclohexeno reaccionase con $BD_3 \cdot THF$, seguido por peróxido de hidrógeno en medio básico.

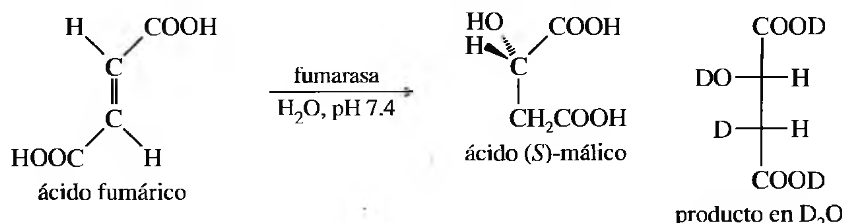
8.67 Una adición rutinaria de HBr al doble enlace de un vinilciclopentano dio lugar a un producto con un reordenamiento inesperado. Proponga un mecanismo para la formación de este producto y explique por qué se produce este reordenamiento.



8.68 Un compuesto desconocido decolora el bromo disuelto en tetracloruro de carbono y experimenta una hidrogenación catalítica para formar decalina. Cuando se trata con permanganato de potasio concentrado y caliente, este compuesto da lugar a la formación de ácido *cis*-ciclohexano-1,2-dicarboxílico y ácido oxálico. Proponga una estructura para el compuesto desconocido.



***8.69** Muchos enzimas catalizan reacciones que son similares a las reacciones que se utilizan en síntesis orgánica. Los enzimas tienden a ser estereoespecíficos en sus reacciones y es frecuente la inducción asimétrica. La siguiente reacción parte del ciclo del ácido tricarboxílico de la respiración celular y es parecida a una reacción que se puede realizar en el laboratorio; sin embargo, la reacción catalizada por el enzima sólo da lugar al enantiómero (*S*) del producto, es decir, al ácido málico.



(a) ¿Qué tipo de reacción cataliza la fumarasa?

(b) ¿El ácido fumárico es quiral? ¿El ácido málico es quiral? En una reacción catalizada por enzimas, ¿el producto (ácido málico) es ópticamente activo?

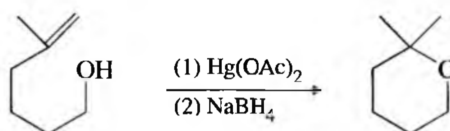
(c) Si la reacción anterior se realizara en el laboratorio utilizando ácido sulfúrico como catalizador, ¿el producto (ácido málico) sería ópticamente activo?

(d) ¿Se espera que la fumarasa sea una molécula ópticamente activa?

(e) Cuando la reacción catalizada por enzimas transcurre en D_2O, el *único* producto es el estereoisómero representado anteriormente. No se forma ningún enantiómero ni diastereómero de este compuesto. ¿La reacción catalizada por enzimas es una adición *sin* o *anti*?

(f) Considere que se han encontrado las condiciones para convertir ácido fumárico en ácido málico deuterado mediante hidroboración con $BD_3 \cdot$ THF, seguida por oxidación con D_2O_2 y NaOD. Utilice proyecciones de Fischer para mostrar el(los) estereoisómero(s) del ácido málico deuterado que se espera que se formen.

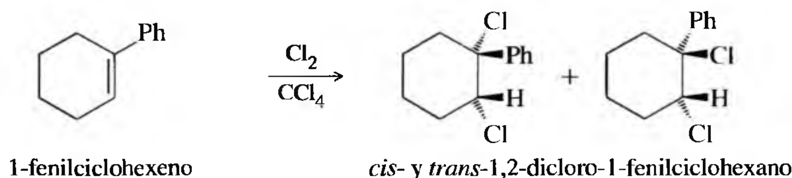
***8.70** **(a)** En la oximercuriación-desmercuriación de este alcohol insaturado se observa la siguiente ciclación. Proponga un mecanismo para esta reacción.



(b) Prediga el producto de fórmula $C_7H_{13}BrO$ para la reacción de este mismo alcohol insaturado con bromo. Proponga un mecanismo que respalde esta predicción.

***8.71** Un estudiante inexperto trató 5-deceno con borano en THF, colocó el matraz en un refrigerador y se marchó a una fiesta. Cuando volvió de la fiesta, descubrió que el refrigerador se había estropeado y dentro hacía bastante calor. A pesar de que todo el THF se había evaporado, trató el residuo con peróxido de hidrógeno en medio básico. Para su sorpresa, obtuvo un buen rendimiento en 1-decanol. Proponga un mecanismo para mostrar el transcurso de esta reacción. *Sugerencia*: la adición de BH_3 es reversible.

***8.72** Se han visto muchos ejemplos donde se añaden halógenos a los alquenos con estereoquímica *anti* a través de un mecanismo vía ión halonio; sin embargo, cuando el 1-fenilciclohexeno reacciona con cloro disuelto en tetracloruro de carbono, se obtiene una mezcla de los isómeros *cis* y *trans* del producto. Proponga un mecanismo y explique esta falta de estereoespecificidad.



1-fenilciclohexeno   *cis*- y *trans*-1,2-dicloro-1-fenilciclohexano

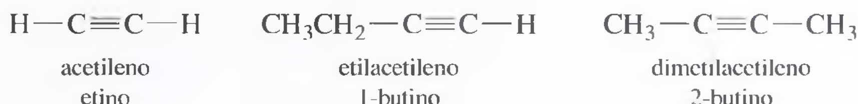
CAPÍTULO 9

Alquinos



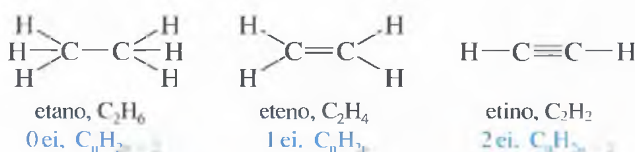
9.1 Introducción

Los **alquinos** son hidrocarburos que contienen enlaces triples carbono-carbono. A los alquinos también se les conoce como **acetilenos** porque son derivados del acetileno, el alquino más sencillo.

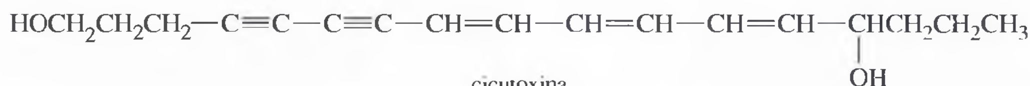


La química del triple enlace carbono-carbono es similar a la del doble enlace. En este capítulo se verá que la mayoría de los alquinos experimentan las reacciones de los alquenos, especialmente las adiciones y las oxidaciones. También se estudiarán reacciones que son específicas de los alquinos: algunas que dependen de las características del triple enlace C≡C y otras que dependen de la inusual acidez del enlace C—H acetilénico.

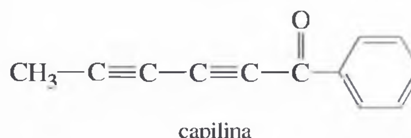
El triple enlace hace que el alquino tenga cuatro hidrógenos menos que el correspondiente alcano. Su fórmula molecular es como la de una molécula de hidrocarburo con dos dobles enlaces: C_nH_{2n-2}, por lo que un triple enlace tiene dos *elementos de insaturación* (ei) (Sección 7.3).



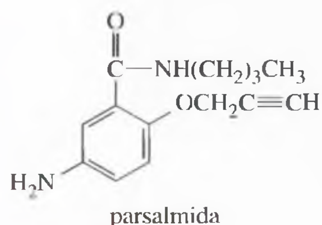
Los alquinos no son tan frecuentes en la naturaleza como los alquenos, pero algunas plantas utilizan alquinos como sustancias de protección contra las enfermedades o los depredadores. La cicutoxina es un compuesto tóxico que se encuentra en la cicuta y la capilina protege a una planta contra las enfermedades producidas por hongos. El grupo funcional alquino no es frecuente en los fármacos, aunque hay algunos que lo contienen, como la parsalmida que se utiliza como analgésico, el etinil-estradiol (una hormona femenina sintética) que es un ingrediente habitual de las píldoras que se utilizan como anticonceptivos, o la dinemicina A que es un compuesto antibacteriano que se está ensayando como agente antitumoral.



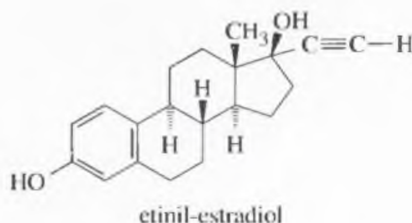
cicutoxina



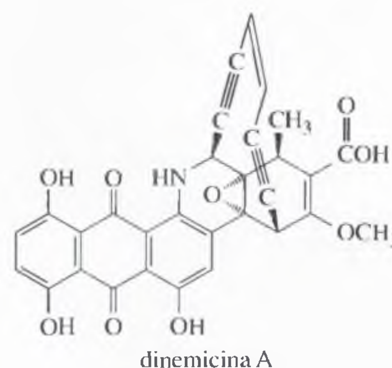
capilina



parsalmida



etinil-estradiol



dinemicina A

PROBLEMA 9.1

Represente las fórmulas estructurales de al menos dos alquinos de cada una de las siguientes fórmulas moleculares:

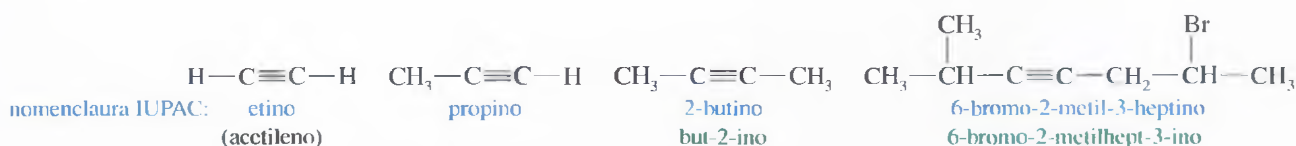

(a) C_6H_{10}

(b) C_8H_{12}

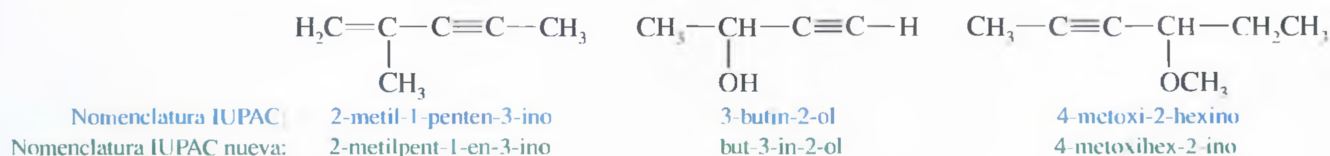
(c) C_7H_{10}

9.2 Nomenclatura de alquinos

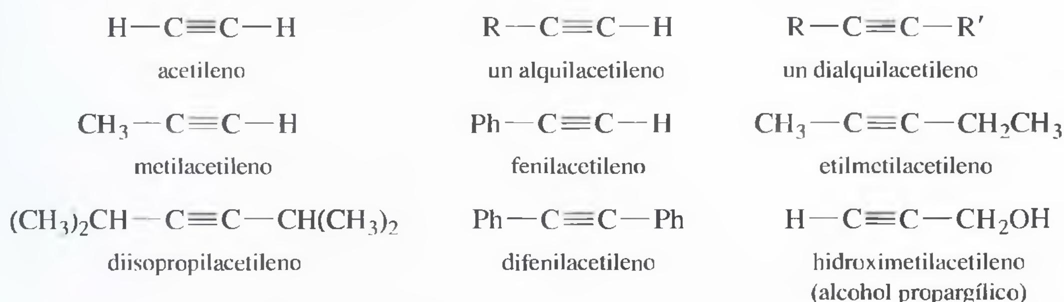
Nomenclatura IUPAC La nomenclatura IUPAC para los alquinos es similar a la de los alquenos. Se busca la cadena de átomos de carbono más larga, que incluya al triple enlace y se cambia la terminación *–uno* del alcano por *–ino*. La cadena se numera a partir del extremo más próximo al triple enlace y la posición del triple enlace se designa por su átomo de carbono de numeración más baja. A los sustituyentes se les hace corresponder con números para indicar sus localizaciones.



Cuando están presentes grupos funcionales adicionales, los sufijos se combinan para formar los nombres de los compuestos, como por ejemplo: *alqueninos* (un doble enlace y un triple enlace: eninos), *alquinoles* (un triple enlace y un alcohol) y así sucesivamente. El nuevo sistema IUPAC (que coloca el número localizador justo antes del grupo funcional) facilita su nomenclatura.



Nomenclatura común La nomenclatura común de los alquinos los describe como derivados del acetileno. La mayoría de los alquinos se pueden nombrar como una molécula de acetileno con uno o dos sustituyentes alquilo. Esta nomenclatura es similar a la nomenclatura común de los éteres, en la que se nombran los dos grupos alquilo unidos al oxígeno.



Muchas de las propiedades químicas de los alquinos dependen de la presencia de un hidrógeno acetilénico (H—C≡C); esto es, de si el triple enlace está al final de la cadena de carbonos. Estos alquinos se conocen como **alquinos terminales** o **acetilenos terminales.** Si el triple enlace está localizado en un sitio distinto del extremo de la cadena de carbonos, el alquino se conoce como **alquino interno** o **acetileno interno.**



PROBLEMA 9.2

Represente, para cada fórmula molecular, todos los alquinos isoméricos y diga sus nombres según la IUPAC. Rodee con un círculo el hidrógeno acetilénico de cada alquino terminal.

(a) C_4H_6 (dos isomeros) **(b)** C_5H_8 (tres isomeros)

9.3 Propiedades físicas de los alquinos

Las propiedades físicas de los alquinos (Tabla 9.1) son similares a las de los alcanos y alquenos de masas moleculares parecidas. Los alquinos son relativamente no polares y prácticamente insolubles en agua; son bastante solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos, incluyendo acetona, éter, cloruro de metileno, cloroformo y alcoholes. Muchos alquinos tienen olores característicos, ligeramente desagradables.

El acetileno, el propino y los butinos son gases a temperatura ambiente, igual que los correspondientes alcanos y alquenos, de hecho, los puntos de ebullición de los alquinos son casi iguales a los de los alcanos y alquenos con esqueletos de carbono similares.

TABLA 9.1 Propiedades físicas de algunos alquinos

Nombre	Estructura	pf (°C)	pe (°C)	Densidad (g/cm³)
Etino (acetileno)	H—C≡C—H	−82	−84	0.62
Propino	$H—C≡C—CH_3$	−101	−23	0.67
1-butino	$H—C≡C—CH_2CH_3$	−126	8	0.67
2-butino	$CH_3—C≡C—CH_3$	−32	27	0.69
1-pentino	$H—C≡C—CH_2CH_2CH_3$	−90	40	0.70
2-pentino	$CH_3—C≡C—CH_2CH_3$	−101	55	0.71
3-metil-1-butino	$CH_3—CH(CH_3)—C≡C—H$	−89.7[1]	28	0.67
1-hexino	$H—C≡C—(CH_2)_3—CH_3$	−132	71	0.72
2-hexino	$CH_3—C≡C—CH_2CH_2CH_3$	−90	84	0.73
3-hexino	$CH_3CH_2—C≡C—CH_2CH_3$	−101	82	0.73
3,3-dimetil-1-butino	$(CH_3)_3C—C≡C—H$	−81	38	0.67
1-heptino	$H—C≡C—(CH_2)_4CH_3$	−81	100	0.73
1-octino	$H—C≡C—(CH_2)_5CH_3$	−79	125	0.75
1-nonino	$H—C≡C—(CH_2)_6CH_3$	−50	151	0.76
1-decino	$H—C≡C—(CH_2)_7CH_3$	−36	174	0.77

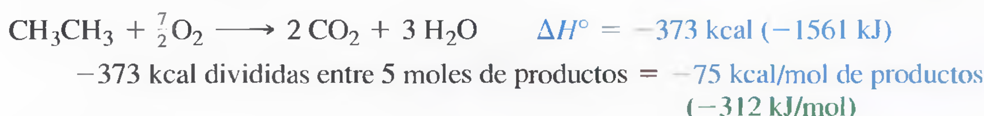
9.4 Importancia comercial de los alquinos

9.4A Utilización del acetileno y metilacetileno

El acetileno es el alquino comercial más importante. Es una materia prima industrial importante, pero su mayor aplicación es como combustible en los sopletes oxiacetilénicos. El acetileno es un gas de olor desagradable, incoloro, que arde en el aire con una llama amarilla, negruzca, sin embargo, cuando se forma una mezcla con oxígeno puro, el color de la llama se vuelve de un azul tenue y la temperatura de la llama aumenta drásticamente.

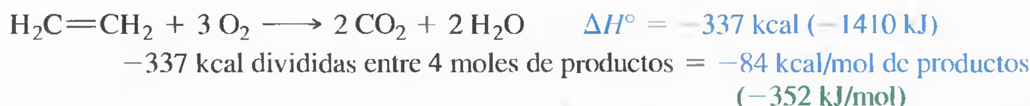
[1] *Nota de los traductores:* valor según el *Handbook of Chemistry and Physics*, David R. Side, Editor, 84.ª edición, CRC Press, New York, 2003.

Si se compara el calor de combustión del acetileno con el del eteno y el etano, se ve por qué este gas es un combustible excelente.



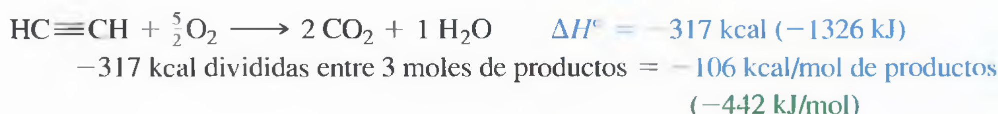
$$CH_3CH_3 + \tfrac{7}{2}O_2 \longrightarrow 2\,CO_2 + 3\,H_2O \qquad \Delta H^\circ = -373 \text{ kcal } (-1561 \text{ kJ})$$

$$-373 \text{ kcal divididas entre 5 moles de productos} = -75 \text{ kcal/mol de productos } (-312 \text{ kJ/mol})$$



$$H_2C{=}CH_2 + 3\,O_2 \longrightarrow 2\,CO_2 + 2\,H_2O \qquad \Delta H^\circ = -337 \text{ kcal } (-1410 \text{ kJ})$$

$$-337 \text{ kcal divididas entre 4 moles de productos} = -84 \text{ kcal/mol de productos } (-352 \text{ kJ/mol})$$



$$HC{\equiv}CH + \tfrac{5}{2}O_2 \longrightarrow 2\,CO_2 + 1\,H_2O \qquad \Delta H^\circ = -317 \text{ kcal } (-1326 \text{ kJ})$$

$$-317 \text{ kcal divididas entre 3 moles de productos} = -106 \text{ kcal/mol de productos } (-442 \text{ kJ/mol})$$

Si se utilizara uno de estos combustibles para la calefacción de una casa, se debería elegir el etano, ya que produce la mayor cantidad de calor por mol de gas consumido. En los sopletes, se obtiene la *temperatura* más alta posible de los productos gaseosos. El calor de la reacción de combustión debe elevar la temperatura de los productos gaseosos hasta la temperatura de la llama. En términos generales, el incremento de temperatura de los productos es proporcional al calor liberado *por cada mol de producto* formado. Este aumento de temperatura es mayor en el acetileno, ya que es el que libera la mayor cantidad de calor por mol de productos. La llama del oxiacetileno alcanza temperaturas de unos 2800°C.



Una llama de oxígeno-acetileno tiene la energía suficiente para fundir acero en las soldaduras. El soplete que se utiliza para cortar metales utiliza una cantidad extra de oxígeno para quemar el acero fundido de la zona de corte.

Cuando se utilizó por primera vez el acetileno para soldar, se consideraba un gas explosivo y peligroso. El acetileno es termodinámicamente inestable y cuando el gas comprimido se somete a pruebas mecánicas o térmicas, se descompone en sus elementos, liberando 56 kcal (234 kJ) de energía por mol. Esta descomposición inicial con frecuencia rompe el contenedor, haciendo que los productos (hidrógeno y carbono finamente dividido) quemen en el aire.



$$H{-}C{\equiv}C{-}H \longrightarrow 2\,C + H_2 \qquad \Delta H^\circ = -56 \text{ kcal/mol } (-234 \text{ kJ/mol})$$



$$2\,C + H_2 \xrightarrow{\frac{5}{2}O_2} 2\,CO_2 + H_2O \qquad \Delta H^\circ = -261 \text{ kcal/mol } (-1090 \text{ kJ/mol})$$

El acetileno, por seguridad, se almacena y manipula en cilindros que están rellenos con material refractario poroso humidificado con acetona. El acetileno se disuelve en acetona y, de esta manera, el gas disuelto no es tan propenso a la descomposición. El material refractario poroso ayuda a controlar la descomposición, minimizando el volumen libre del cilindro, enfriando y controlando cualquier descomposición antes de que esté fuera de control.

El metilacetileno también se utiliza en los sopletes, no se descompone tan fácilmente como el acetileno y arde mejor con aire que con oxígeno puro. El metilacetileno es más apropiado para la soldadura doméstica y de los metales que requieran temperaturas más altas que las que se pueden alcanzar con sopletes de propano. En la síntesis industrial del metilacetileno se obtiene una mezcla de éste con su isómero, propadieno (aleno). Esta mezcla se vende con el nombre comercial de gas MAPP® (metilacetileno-propadieno).



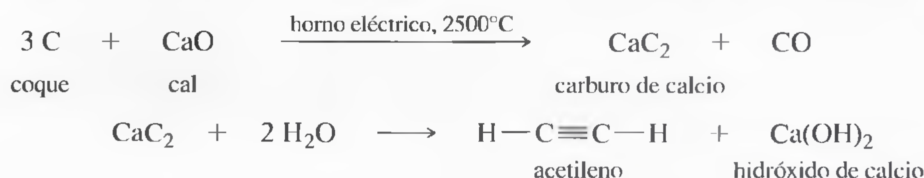
$$CH_3{-}C{\equiv}C{-}H \qquad H_2C{=}C{=}CH_2$$

metilacetileno — propadieno (aleno)

9.4B Obtención del acetileno

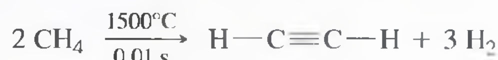
El acetileno se obtiene a partir del carbón o del gas natural. La síntesis a partir del carbón se realiza calentando cal y coque (carbón previamente sometido a destilación seca). Este

calentamiento se realiza en un horno eléctrico para obtener carburo de calcio. La adición de agua al carburo de calcio da lugar a la formación de acetileno e hidróxido de calcio.



Esta segunda reacción servía antes como fuente de luz en las minas de carbón (lámparas de carburo) hasta que se dispuso de linternas que funcionaban con batería eléctrica. La lámpara de minero funcionaba permitiendo que el agua (del depósito superior) gotease lentamente sobre el carburo de calcio (del depósito inferior); se generaba así acetileno que ardía, en presencia de aire, con una luz parpadeante amarilla. Desgraciadamente, esta llama inflamaba el gas metano que frecuentemente se encuentra en las grietas de las minas de carbón, causando explosiones. Las lámparas de minero actuales accionadas por baterías proporcionan mejor luz y reducen el peligro de las explosiones debidas al metano.

La síntesis del acetileno a partir del gas natural es un proceso sencillo. El gas natural está formado principalmente por metano, que da lugar a la formación de acetileno cuando se calienta a alta temperatura durante un periodo de tiempo breve.



A pesar de que esta reacción es endotérmica, se obtiene doble número de moles de productos que de reactivos. El incremento en el número de moles hace que la entropía aumente y el término ($-T\Delta S$) en la energía libre ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S$) predomina a esta temperatura alta.

PROBLEMA 9.3

¿Qué reacción es probable que se produzca si se mantiene el acetileno a 1500 °C durante un largo periodo de tiempo?

9.5 Estructura electrónica de los alquinos

En la Sección 2.4 se estudió la estructura electrónica de un triple enlace. Ahora se revisará esta estructura, utilizando el acetileno como ejemplo. La estructura de Lewis del acetileno muestra tres pares de electrones en la región entre los núcleos de carbono:



Cada átomo de carbono está enlazado a otros dos átomos y no hay electrones de valencia no enlazantes. Cada átomo de carbono necesita dos orbitales híbridos para formar el enlace sigma. La hibridación de un enlace *s* con un orbital *p* da lugar a la formación de dos orbitales híbridos *sp*, separados 180°. El solapamiento de estos orbitales híbridos *sp* entre sí y con los orbitales *s* del hidrógeno forma el enlace sigma. Algunos resultados experimentales han confirmado esta estructura lineal (180°).



Del solapamiento de los dos orbitales *p* sin hibridar que quedan en cada átomo de carbono se forman dos orbitales pi. Estos orbitales que forman un ángulo recto entre ellos se solapan dando lugar a dos enlaces pi, uno tiene su mayor densidad electrónica por encima y por debajo del enlace sigma C—C, y el otro tiene su mayor densidad electrónica por delante y por detrás del enlace sigma. La distribución de densidad electrónica de estos dos enlaces pi en el acetileno tiene simetría cilíndrica, de forma que la densidad electrónica π rodea cilíndricamente al enlace sigma entre los dos átomos de carbono.

H—•—•—H = (H enlace σ C enlace σ C enlace σ H)

solapamiento de orbitales *p* densidad electrónica de simetría cilíndrica

La longitud del enlace carbono-carbono en el acetileno es de 1.20 Å y la de cada enlace de carbono-hidrógeno es de 1.06 Å. Todos estos enlaces son más cortos que los correspondientes enlaces en el etano y el eteno.

1.54 Å 1.33 Å 1.20 Å

H_3C-CH_3 $H_2C=CH_2$ H—C≡C—H

1.09 Å 1.08 Å 1.06 Å

etano eteno etino

El triple enlace es relativamente corto debido al solapamiento atractivo de tres pares de electrones enlazantes y al alto **carácter *s*** de los orbitales híbridos *sp*. Los orbitales híbridos *sp* tienen la mitad de carácter *s* (los orbitales híbridos sp^2 tienen un tercio de carácter *s* y los orbitales híbridos sp^3 un cuarto), por lo que utilizan más los orbitales *s*, que son los de menor longitud. También hay que tener en cuenta los orbitales híbridos *sp* para explicar por qué la longitud de los enlaces C—H en el acetileno es ligeramente menor que en el etileno.

9.6 Acidez de los alquinos

Los alquinos terminales son mucho más ácidos que otros hidrocarburos. La extracción de un protón acetilénico da lugar a un ión acetiluro, que desempeña un papel crucial en la química de los alquinos. La acidez de un hidrógeno acetilénico deriva de la naturaleza del híbrido *sp* del enlace C—H.

La Tabla 9.2 muestra cómo la acidez de un enlace C—H varía con la hibridación, aumentando al aumentar el carácter *s* de los orbitales: $sp^3 < sp^2 < sp$ (recuerde que

TABLA 9.2 Variación de la acidez de un enlace C—4 con la hibridación del carbono

Compuesto	Base conjugada	Hibridación	Carácter *s*	pK_a
H_3C-CH_3	$H_3C-CH_2^-$	sp^3	25%	50
$H_2C=CH_2$	$H_2C=CH^-$	sp^2	33%	44
$:NH_3$	$:\ddot{N}H_2^-$	(amoniaco)		35
H—C≡C—H	$H-C\equiv C:^-$	*sp*	50%	25
R—OH	$R-\ddot{O}:^-$	(alcoholes)		16–18

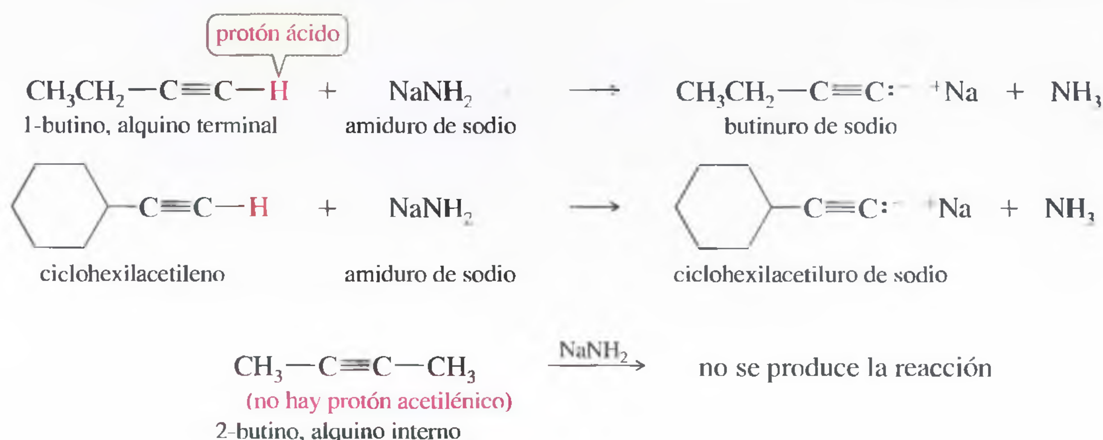
ácido más débil

ácido más fuerte

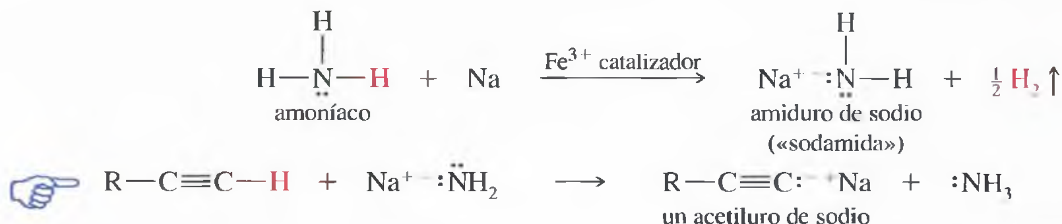
cuanto *más pequeño* sea el pK_a el ácido será más fuerte). El protón acetilénico es aproximadamente 10^{19} veces más ácido que un protón vinílico. Cuando se abstrae un protón acetilénico, el carbanión que se forma tiene un par de electrones solitario en el orbital híbrido *sp*. Los electrones en este orbital están cercanos al núcleo y aquí hay menos separación de carga que en los carbaniones con el par solitario en los orbitales híbridos sp^2 o sp^3. Se incluyen el amoníaco y los alcoholes como referencias. Se puede observar cómo el acetileno puede ser desprotonado por el ión amiduro (NH_2^-), pero no por el ión alcóxido.

9.6A Formación de iones acetiluro

Al contrario que los alcanos y los alquenos, los acetilenos terminales pueden ser desprotonados por una base muy fuerte, como el amiduro de sodio, para formar carbaniones conocidos como **iones acetiluro** (o **iones alquinuro**). El ión hidróxido y los iones alcóxido no son bases lo suficientemente fuertes para desprotonar a los alquinos. Los alquinos internos no tienen protones acetilénicos, por lo que no reaccionan en estas condiciones.



El amiduro de sodio ($Na^+ \; ^-:\ddot{N}H_2$) frecuentemente se utiliza como base para obtener sales de acetiluro. El ión amiduro (NH_2^-) es la base conjugada del amoníaco, compuesto que por sí mismo es una base. Sin embargo, el amoníaco también es un ácido muy débil, con $K_a = 10^{-35}$ (pK_a = 35); uno de sus hidrógenos puede ser reducido por el sodio metálico, para dar lugar a la sal de sodio del ión amiduro, una base conjugada muy fuerte.



Los iones acetiluro son nucleófilos fuertes. De hecho, uno de los mejores métodos para la síntesis de alquinos sustituidos es un ataque nucleofílico por un ión acetiluro a un haluro de alquilo no impedido. Esta reacción de desplazamiento se estudiará detalladamente en la Sección 9.7A.



PROBLEMA 9.4

Los puntos de ebullición del 1-hexeno (64°C) y del 1-hexino (71°C) son tan parecidos que es difícil separarlos por destilación. Explique cómo se podría utilizar la acidez del 1-hexino para separarlo por completo de una mezcla con 1-hexeno.

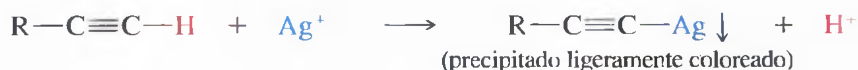
PROBLEMA 9.5

Prediga los productos de las siguientes reacciones ácido-base o indique si, prácticamente, no se producirá reacción.

(a) $H-C\equiv C-H + NaNH_2$
(b) $H-C\equiv C-H + CH_3Li$
(c) $H-C\equiv C-H + NaOCH_3$
(d) $H-C\equiv C-H + NaOH$
(e) $H-C\equiv C:^{-}\ {}^{+}Na + CH_3OH$
(f) $H-C\equiv C:^{-}\ {}^{+}Na + H_2O$
(g) $H-C\equiv C:^{-}\ {}^{+}Na + H_2C=CH_2$
(h) $H_2C=CH_2 + NaNH_2$
(i) $CH_3OH + NaNH_2$

9.6B Acetiluros de metales pesados

Las sales de plata(I) y de cobre(I) reaccionan con alquinos terminales para obtener acetiluros de plata y de cobre. Sin embargo, los acetiluros de plata y de cobre tienen enlaces más covalentes que otros acetiluros, y son mucho menos básicos y menos nucleofílicos. Los acetiluros de plata y de cobre no son muy solubles; forman precipitados característicos:



$$R-C\equiv C-H + Ag^+ \longrightarrow R-C\equiv C-Ag\downarrow + H^+$$

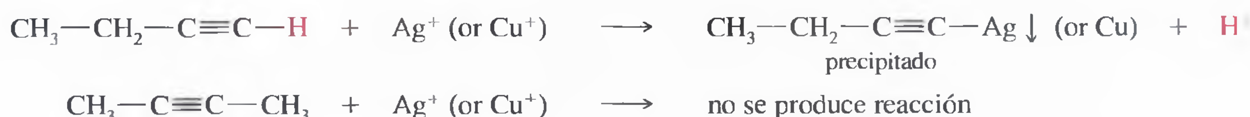
(precipitado ligeramente coloreado)



$$R-C\equiv C-H + Cu^+ \longrightarrow R-C\equiv C-Cu\downarrow + H^+$$

(precipitado rojo ladrillo)

Esta reacción proporciona un ensayo químico sencillo para los alquinos terminales. Los acetilenos internos no reaccionan con Ag^+ y con Cu^+, ya que no tienen protones acetilénicos. La adición de un reactivo de plata o de cobre(I) a una solución de un alquino muestra si el alquino es terminal o interno. El alquino terminal da lugar a la formación de un precipitado, pero el alquino interno no.



$$CH_3-CH_2-C\equiv C-H + Ag^+ \text{ (or } Cu^+) \longrightarrow CH_3-CH_2-C\equiv C-Ag\downarrow \text{ (or Cu)} + H^+$$

precipitado

$$CH_3-C\equiv C-CH_3 + Ag^+ \text{ (or } Cu^+) \longrightarrow \text{no se produce reacción}$$

Para este ensayo cualitativo se suele utilizar $AgNO_3$ o $CuNO_3$, normalmente en solución alcohólica, o complejos amoniacales de iones Ag(I) y Cu(I) que se forman añadiendo una pequeña cantidad de amoníaco acuoso a una solución de nitrato de plata o de nitrato de cobre(I).

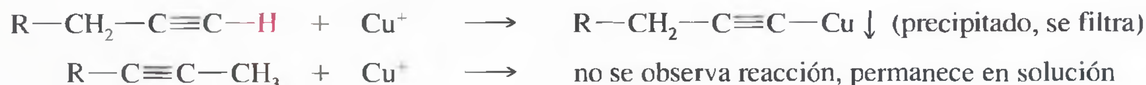


$$Ag^{+}\ {}^{-}NO_3 + 2\,NH_3 \longrightarrow Ag(NH_3)_2^{+}\ {}^{-}NO_3$$



$$Cu^{+}\ {}^{-}NO_3 + 2\,NH_3 \longrightarrow Cu(NH_3)_2^{+}\ {}^{-}NO_3$$

Además del ensayo cualitativo, para purificar alquinos se puede utilizar la formación de acetiluros de un metal pesado, por ejemplo, cuando en una doble deshidrohalogenación se forma una mezcla de isómeros de alquino terminal e interno (como en el Problema 9.35). La adición de Ag(I) o Cu(I) hace que el alquino terminal precipite como acetiluro y así se puede separar del alquino interno por filtración.



$$R-CH_2-C\equiv C-H + Cu^+ \longrightarrow R-CH_2-C\equiv C-Cu\downarrow \text{ (precipitado, se filtra)}$$

$$R-C\equiv C-CH_3 + Cu^+ \longrightarrow \text{no se observa reacción, permanece en solución}$$

La adición de ácido diluido regenera el alquino terminal de su acetiluro.



$$R-CH_2-C\equiv C-Cu + HCl \longrightarrow R-CH_2-C\equiv C-H + CuCl$$

Al no ser nucleófilos fuertes, los acetiluros de plata y de cobre no se suelen utilizar en la alquilación. Las reacciones de adición de carbonilo se estudiarán en la Sección 9.7. Los acetiluros de metales pesados tienden a explotar cuando están secos, por lo que se acidifican cuando todavía están húmedos. Al ser los acetiluros de cobre explosivos, con los acetiluros no se trabaja en tuberías de cobre por miedo a que se forme un revestimiento de acetiluro de cobre y se produzca una explosión.

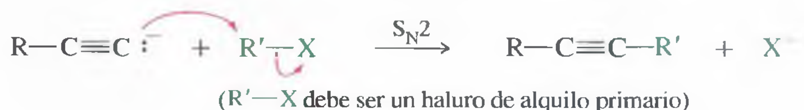
9.7 Síntesis de alquinos a partir de acetiluros

Generalmente se utilizan dos aproximaciones diferentes para la síntesis de alquinos. En la primera, un electrófilo adecuado experimenta un ataque nucleofílico por un ión acetiluro. El electrófilo puede ser un haluro de alquilo primario no impedido (experimenta una reacción S_N2) o bien puede ser un compuesto carbonílico (experimenta una adición para formar un alcohol). En cada reacción se unen dos fragmentos y en el producto que se obtiene se ha alargado el esqueleto de carbono. Esta aproximación se utiliza en muchos laboratorios para la síntesis de alquinos.

En la segunda aproximación el triple enlace se forma por una doble deshidrohalogenación de un dihaluro. En esta reacción no se alarga el esqueleto de carbono. Puede producirse la isomerización del triple enlace (véase Sección 9.8), por lo que la deshidrohalogenación sólo es útil cuando el producto deseado tiene el triple enlace en la posición termodinámicamente favorecida.

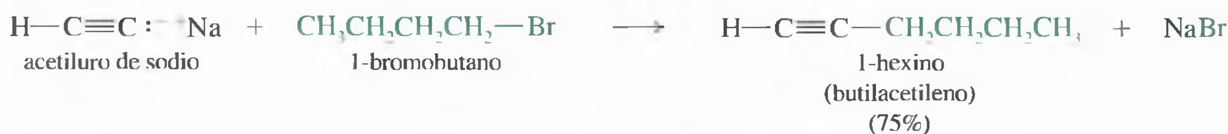
9.7A Alquilación de iones acetiluro

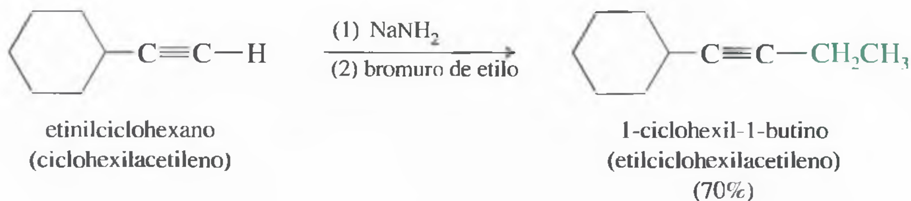
Un ión acetiluro es una base fuerte y un poderoso nucleófilo, puede desplazar a un ión haluro de un sustrato adecuado, dando lugar a un acetileno sustituido.



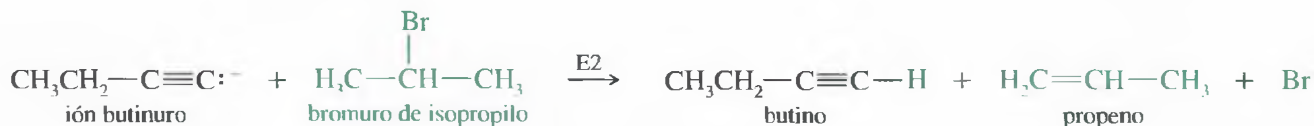
(R′—X debe ser un haluro de alquilo primario)

Si en esta reacción S_N2 se ha de producir un buen rendimiento, el haluro de alquilo debe de ser un excelente sustrato S_N2: debe ser primario y carecer de sustituyentes voluminosos o cadenas próximas al centro de reacción. En los ejemplos siguientes, los iones acetiluro desplazan a haluros primarios para formar alquinos de cadena más larga.





Si la aproximación por la parte trasera o dorsal está impedida, el ión acetiluro puede abstraer un protón, dando lugar a una eliminación por el mecanismo E2.

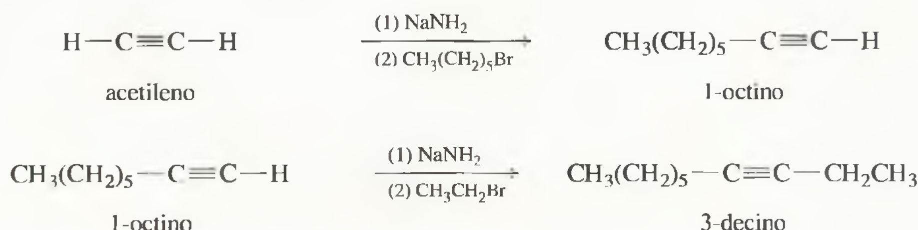


PROBLEMA RESUELTO 9.1

Explique cómo sintetizaría 3-decino a partir de acetileno y algún haluro de alquilo.

SOLUCIÓN

Otro nombre para el 3-decino es etil *n*-hexilacetileno. Puede sintetizarse añadiendo un grupo etilo y un grupo hexilo al acetileno. Esto puede realizarse en cualquier orden; en este caso, se comenzará añadiendo el grupo hexilo.



PROBLEMA 9.6

Diga qué reactivos e intermedios están implicados en la otra manera de sintetizar el 3-decino, añadiendo primero el grupo etilo y al final el grupo hexilo.

PROBLEMA 9.7

Explique cómo sintetizaría los siguientes compuestos, utilizando acetileno y un haluro de alquilo apropiado como sustancias iniciales. Si el compuesto dado no se puede sintetizar por este método, explique por qué.

(a) 1-hexino **(b)** 2-hexino
(c) 3-hexino **(d)** 4-metil-2-hexino
(e) 5-metil-2-hexino **(f)** ciclodecino

SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

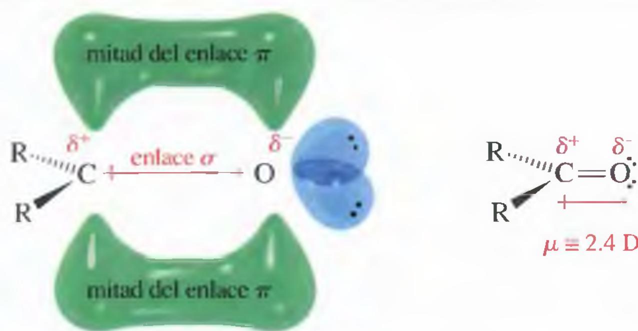
La alquilación de iones acetiluro es un camino excelente para alargar una cadena de carbonos. El enlace triple se puede reducir después (a un alqueno o a un alcano) en el caso de que sea necesario.

9.7B Adición de iones acetiluro a grupos carbonilo

Igual que otros carbaniones, los iones acetiluro son nucleófilos fuertes y bases fuertes. Además de desplazar a los iones haluro en reacciones S_N2, pueden añadirse a grupos carbonilo (C=O). La Figura 9.1 muestra la estructura del grupo carbonilo. Como el oxígeno es más electronegativo que el carbono, el doble enlace del grupo C=O está polarizado. El átomo de oxígeno tiene una carga negativa parcial equilibrada con una cantidad igual de carga positiva en el átomo de carbono.

El carbono cargado positivamente es electrofílico y el ataque por un nucleófilo da lugar a que el átomo electronegativo de oxígeno adquiera una carga formal negativa.



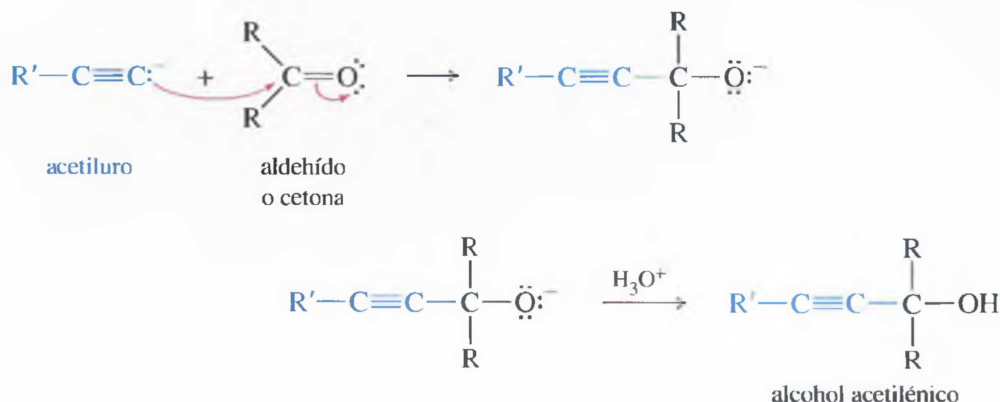


◀ **Figura 9.1**
El doble enlace C=O de un grupo carbonilo se asemeja al enlace doble C=C de un alqueno; sin embargo, el enlace doble del grupo carbonilo está fuertemente polarizado. El átomo de oxígeno soporta una carga negativa parcial y el átomo de carbono soporta una carga positiva parcial.

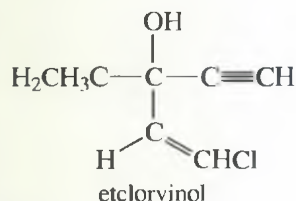
El producto de este ataque nucleofílico es un ión alcóxido, una base fuerte. Un **ión alcóxido** es la base conjugada de un alcohol, un ácido débil. La adición de agua o de un ácido diluido protona al alcóxido para formar el alcohol.



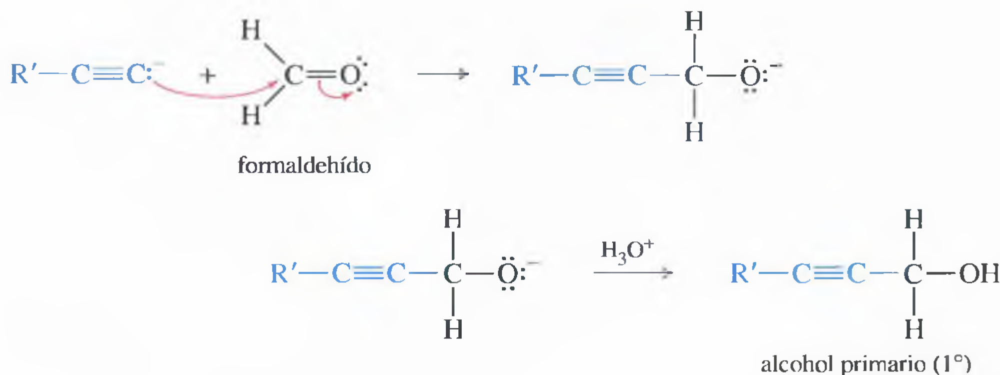
Un ión acetiluro puede servir como nucleófilo en esta adición al grupo carbonilo. El ión acetiluro se adiciona al grupo carbonilo para formar un ión alcóxido. La adición de ácido diluido (en un paso separado) protona al alcóxido para formar el alcohol.



La adición de un ión acetiluro a un grupo carbonilo se utiliza en la síntesis del etclorvinol, un fármaco que se usa para causar adormecimiento e inducir el sueño. El etclorvinol es relativamente no polar, e intensifica su distribución en los tejidos grasos del sistema nervioso central.



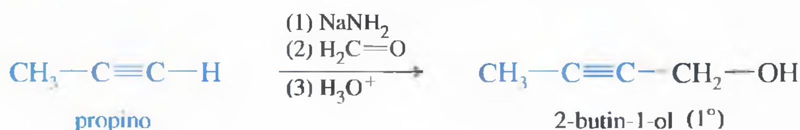
Si se adiciona un acetiluro al formaldehído ($H_2C{=}O$) se obtiene (después del paso de protonación) un alcohol primario con un átomo de carbono más de los que había en el acetiluro.



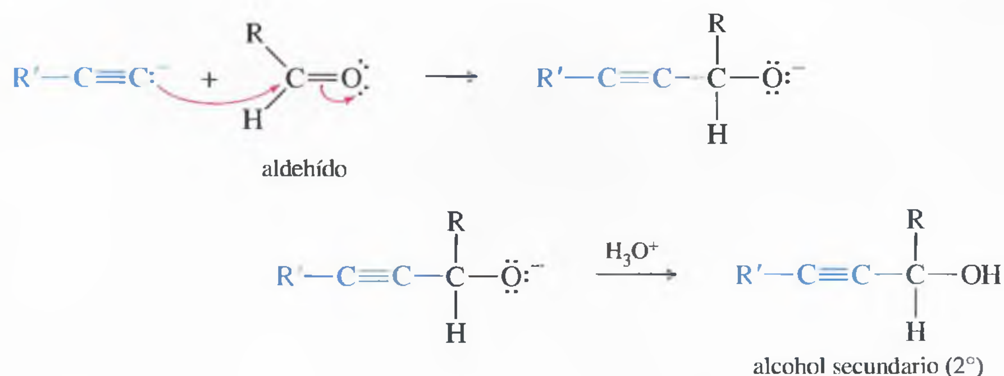
SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Los números (1), (2), (3), etc., se utilizan para mostrar una secuencia de reacciones sucesivas con una sola flecha. Si se omitieran los números, ello implicaría la mezcla incorrecta de todos los reactivos, en lugar de su adición en pasos separados y sucesivos.

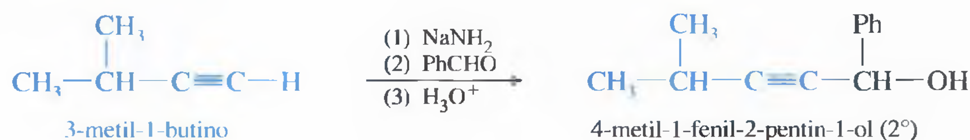
Ejemplo



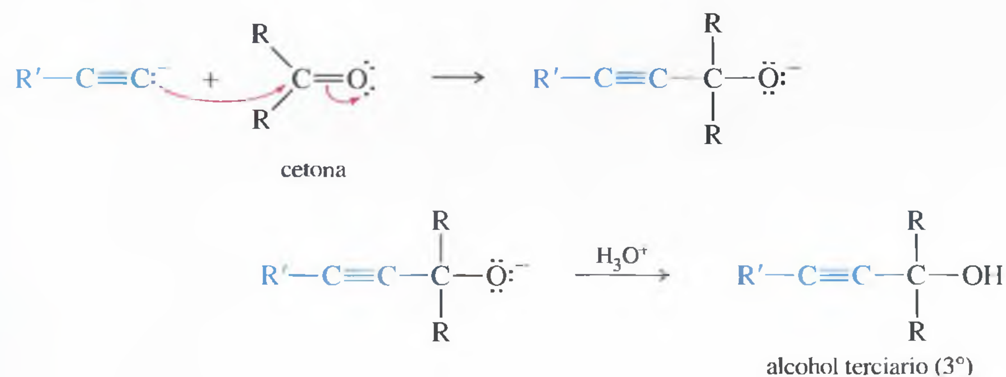
Se adiciona un acetiluro a un aldehído para obtener, después de la protonación, un alcohol secundario. Los dos grupos del alcohol secundario son el acetiluro y el grupo alquilo que estaba enlazado al grupo carbonilo del aldehído.



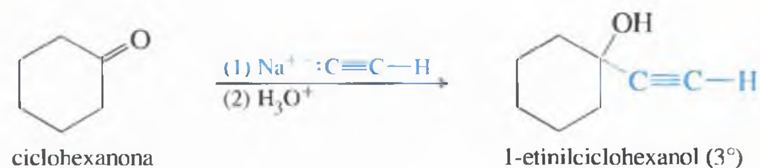
Ejemplo



Una cetona tiene dos grupos alquilo enlazados al átomo de carbono del grupo carbonilo. La adición de un acetiluro, seguida de protonación, da lugar a la formación de un alcohol terciario. Los tres grupos alquilo enlazados al átomo de carbono carbino (el carbono que soporta el grupo —OH) son el acetiluro y los dos grupos alquilo que inicialmente estaban enlazados al grupo carbonilo de la cetona.

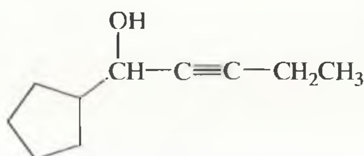


Ejemplo



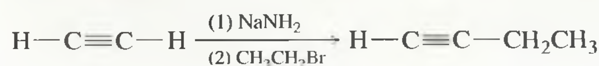
PROBLEMA RESUELTO 9.2

Explique cómo sintetizaría el compuesto siguiente, comenzando con acetileno y los reactivos adicionales necesarios.

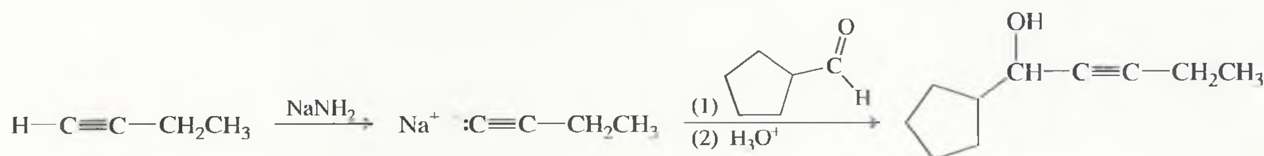


SOLUCIÓN

Se necesita añadir dos grupos al acetileno: un grupo etilo y un aldehído de seis carbonos (para formar el alcohol secundario). Si primero se forma el grupo alcohol, el grupo —OH, débilmente ácido, interferirá con la alquilación por el grupo etilo, por lo tanto, para la síntesis, se debería añadir primero el grupo etilo, menos reactivo, y posteriormente el grupo alcohol.



El grupo etilo no es ácido y no interfiere con la adición del segundo grupo:



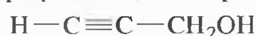
SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Si una síntesis requiere tanto la alquilación de un acetiluro como la adición de éste a un carbonilo, el grupo menos reactivo se añade primero: el alquilacetiluro se añade después al carbonilo. En general, en una síntesis, se deben añadir los grupos funcionales más reactivos al final.

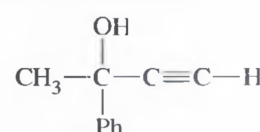
PROBLEMA 9.8

Explique cómo sintetizaría cada uno de los siguientes compuestos, comenzando con acetileno y los reactivos adicionales que sean necesarios.

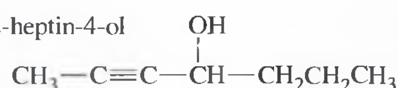
(a) 2-propin-1-ol (alcohol propargílico)



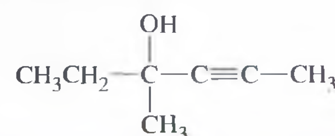
(b) 2-fenil-3-butin-2-ol



(c) 2-heptin-4-ol

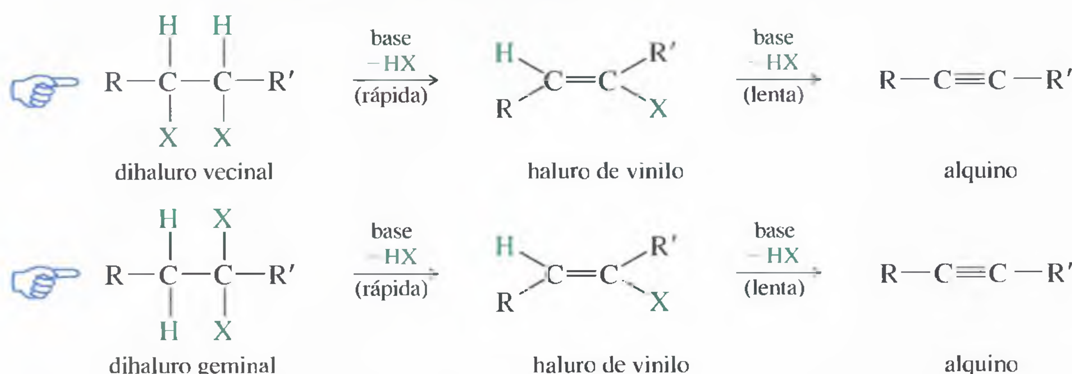


(d) 3-metil-4-hexin-3-ol



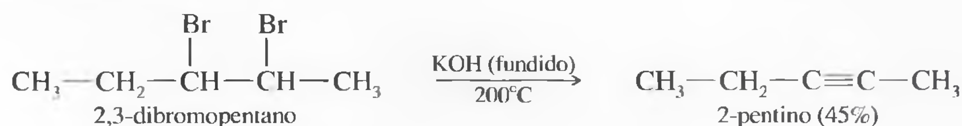
9.8 Síntesis de alquinos mediante reacciones de eliminación

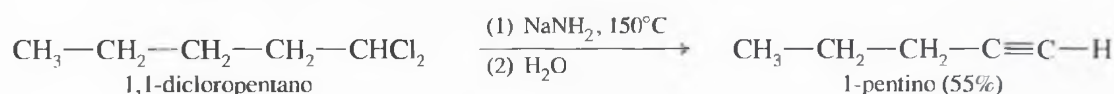
En algunos casos, se puede generar un triple enlace carbono-carbono eliminando dos moléculas de HX de un dihaluro. La deshidrohalogenación de un dihaluro *geminal* o *vecinal* da lugar a un haluro vinílico. En condiciones fuertemente básicas, puede tener lugar una segunda deshidrohalogenación para dar un alquino.



Condiciones de eliminación Ya se han visto (Sección 7.9A) muchos ejemplos de deshidrohalogenación de haluros de alquilo para dar lugar a alquenos; sin embargo, el segundo paso es nuevo, ya que implica la deshidrohalogenación de un haluro de vinilo para dar lugar a un alquino. La segunda deshidrohalogenación sólo tiene lugar en condiciones extremadamente básicas, por ejemplo, utilizando KOH fundido o en disolución alcohólica de KOH en tubos sellados, generalmente calentando a temperaturas próximas a 200°C. El amiduro de sodio también se utiliza para la doble deshidrohalogenación. Como el ión amiduro (NH_2^-) es una base mucho más fuerte que el hidróxido, la reacción con amiduro transcurre a temperatura más

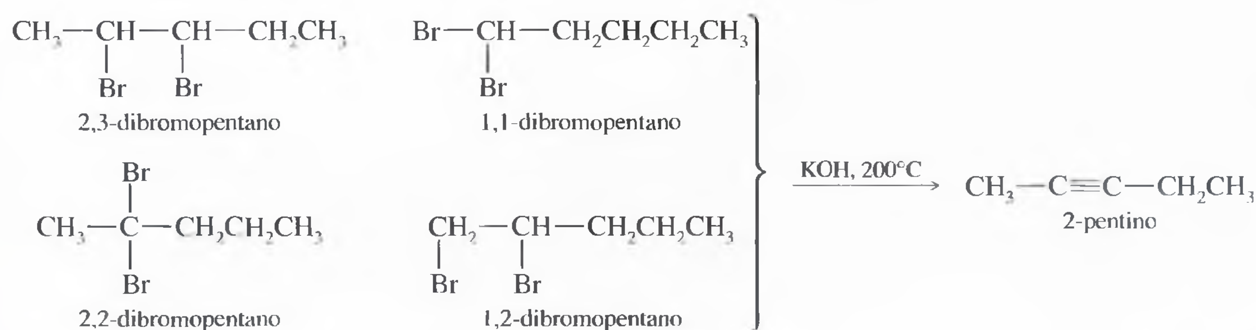
baja. Las reacciones siguientes se han elegido cuidadosamente para formar productos sin reordenamiento (*véase* a continuación).

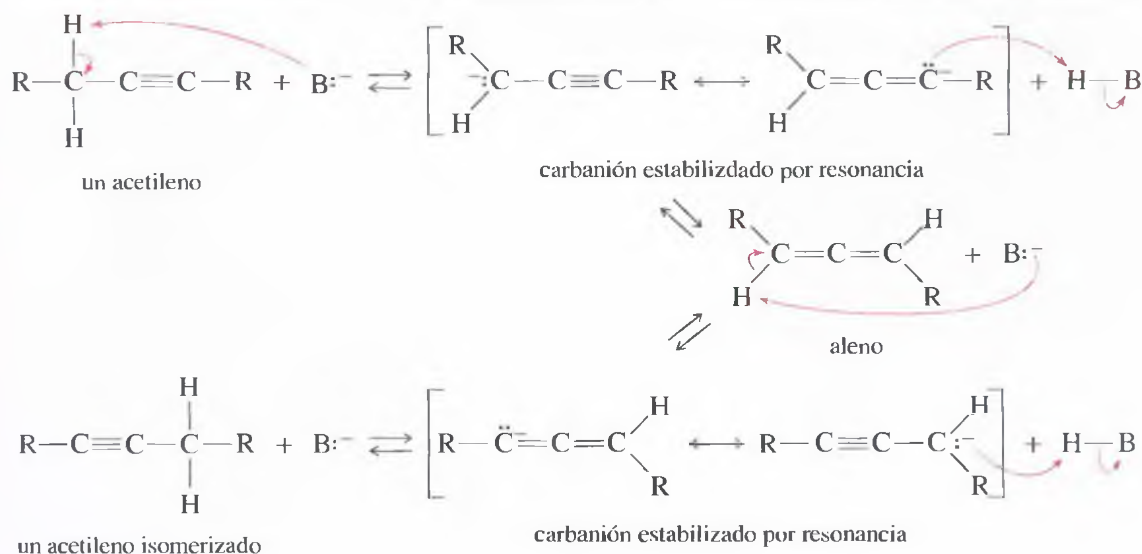




Reordenamientos catalizados por bases Desgraciadamente, la doble deshidrohalogenación está limitada por las condiciones de reacción tan severas que son requeridas. Cualquier grupo funcional que sea sensible a las bases fuertes también reaccionará; además, los productos (alquinos) pueden reordenarse en estas condiciones básicas extremas. La Figura 9.2 muestra cómo la pérdida de protones en un átomo de carbono y su sustitución da lugar a la isomerización del triple enlace. Esta facilidad de isomerización implica que todos los isómeros posibles del triple enlace estarán en equilibrio, predominando los isómeros más estables. El isómero más estable del alquino generalmente es el alquino interno o una mezcla de alquinos internos.

Cualquiera de los isómeros del dibromopentano da mayoritariamente 2-pentino en la deshidrohalogenación con KOH fundido a 200°C. En cada caso, el alquino que se forma inicialmente se reordena al isómero más estable, 2-pentino.





▲ **Figura 9.2**
En condiciones básicas extremas, un enlace triple acetilénico puede emigrar a lo largo de la cadena de carbonos por repetición de la desprotonación y la reprotonación.

PROBLEMA 9.9

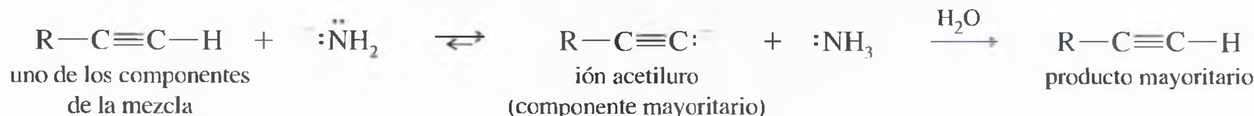
Escriba el mecanismo para explicar cómo el 1,1-dibromopentano reacciona con KOH fundido a 200°C para dar lugar a 2-pentino.

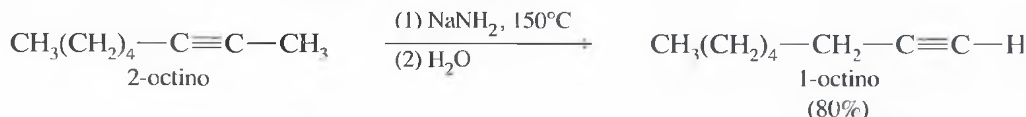


PROBLEMA 9.10*

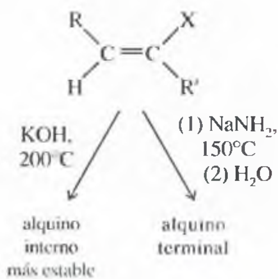
Utilizando los calores de hidrogenación, se puede demostrar que la mayoría de los alquinos internos son aproximadamente 4 kcal/mol (17 kJ/mol) más estables que sus correspondientes alquinos terminales. Calcule la relación del alquino terminal respecto al alquino interno que hay en el equilibrio a 200°C.

La isomerización también se produce cuando el amiduro de sodio se utiliza como base en la doble deshidrohalogenación. Se forman todos los isómeros posibles del triple enlace, pero el amiduro de sodio es una base tan fuerte que desprotona el acetileno terminal. El ión acetiluro se convierte en el producto favorecido. Cuando se añade agua al final de la reacción, el ión acetiluro se protona y se obtiene el alquino terminal.





SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS



PROBLEMA 9.11

(a) Proponga un mecanismo para explicar cómo reacciona el 2-pentino con amiduro de sodio para obtener 1-pentino.
(b) Explique cómo esta reacción transforma el isómero más estable (2-pentino) en el isómero menos estable (1-pentino).
(c) ¿Cómo se podría llevar a cabo la reacción opuesta, convertir el 1-pentino en 2-pentino?

PROBLEMA 9.12

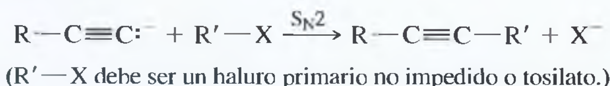
Explique cuáles de los siguientes compuestos se podrían sintetizar con buen rendimiento a partir de una doble deshidrohalogenación de un dihaluro. En cada caso:

(1) Explique qué base utilizaría (KOH o $NaNH_2$).
(2) Explique cómo se podría sintetizar la sustancia de partida a partir de un alqueno.

(a) 2-butino **(b)** 1-octino **(c)** 2-octino **(d)** ciclodecino

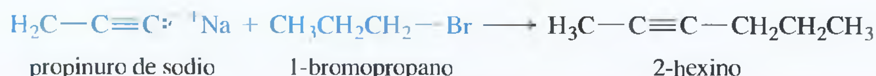
RESUMEN Síntesis de alquinos

1. Alquilación de iones acetiluro (Sección 9.7A)

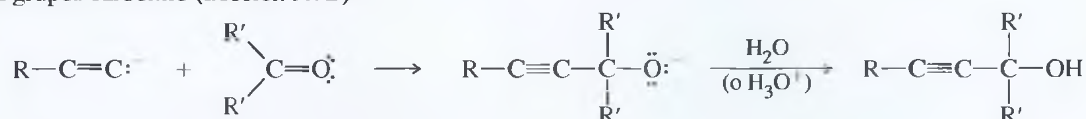


(R'—X debe ser un haluro primario no impedido o tosilato.)

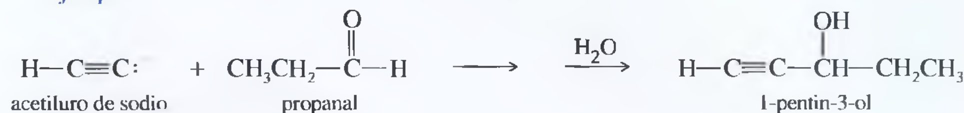
Ejemplo



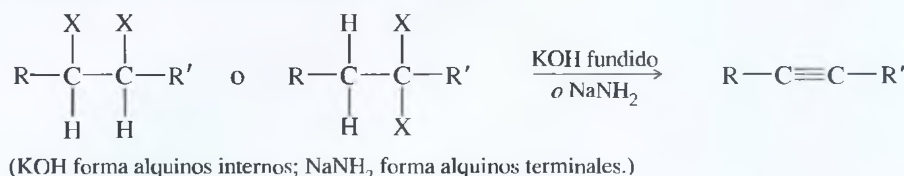
2. Adiciones a grupos carbonilo (Sección 9.7B)



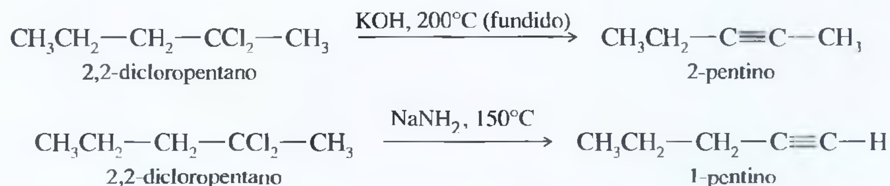
Ejemplo



3. Doble deshidrohalogenación de haluros de alquilo (Sección 9.8)



Ejemplos



9.9 Reacciones de adición a alquinos

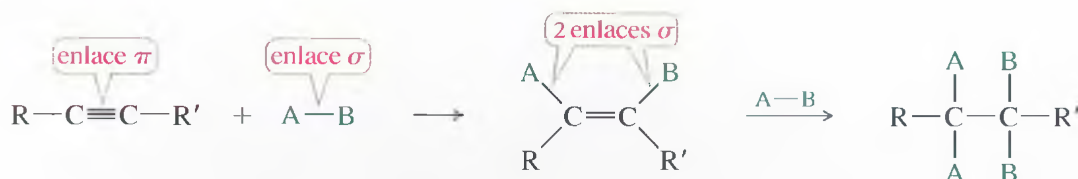
Hasta ahora, se han explicado algunas de las reacciones más importantes de los alquinos: por ejemplo, el ataque nucleofílico de los iones acetiluro en electrófilos es uno de los mejores métodos para obtener alquinos más complicados (Sección 9.7). Ahora se estudiarán reacciones que impliquen transformaciones del triple enlace carbono-carbono.

Muchas de las reacciones de los alquinos son similares a las correspondientes reacciones de los alquenos porque los dos tienen enlaces pi entre dos átomos de carbono. Igual que el enlace pi de un alqueno, los enlaces pi de un alquino son ricos en electrones y experimentan reacciones de adición. La Tabla 9.3 muestra cómo la diferencia de energía entre los diferentes enlaces carbono-carbono puede utilizarse para estimar cuánta energía se necesita para romper un enlace determinado. La energía del triple enlace de un alquino es sólo 54 kcal (226 kJ) superior a la energía del doble enlace de un alqueno; ésta es la energía que se necesita para romper uno de los enlaces pi de un alquino.

TABLA 9.3 Energías de enlace aproximadas de los enlaces carbono-carbono

Enlace	Energía total	Tipo de enlace	Energía aproximada
C—C	83 kcal (347 kJ)	Enlace sigma de alcano	83 kcal (347 kJ)
C=C	146 kcal (611 kJ)	Enlace pi de alqueno	63 kcal (264 kJ)
C≡C	200 kcal (837 kJ)	Segundo enlace pi de alquino	54 kcal (226 kJ)

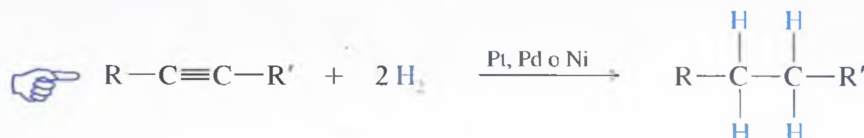
Los reactivos que se añaden al triple enlace lo hacen de la misma forma que a un doble enlace. En efecto, esta reacción transforma un enlace pi y un enlace sigma en dos enlaces sigma. Como los enlaces sigma en general son más fuertes que los enlaces pi, la reacción generalmente es exotérmica. Los alquinos tienen dos enlaces pi, por lo que al triple enlace se le pueden añadir dos moléculas, dependiendo de los reactivos y de las condiciones.



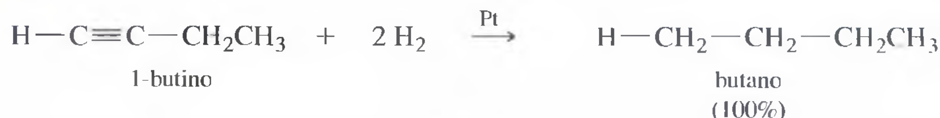
Cuando se añada un reactivo al triple enlace de un alquino, se considerará la posibilidad de una doble adición. Algunas condiciones pueden permitir que la reacción acabe después de una adición simple. mientras que otras condiciones darán lugar a una adición doble.

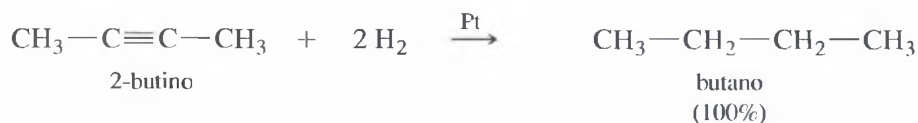
9.9A Hidrogenación catalítica para obtener alcanos

En presencia de un catalizador apropiado, el hidrógeno se añade a un alquino, reduciéndolo a alcano; por ejemplo, cuando cualquiera de los isómeros del butino reacciona con hidrógeno y un catalizador de platino, el producto es *n*-butano. El platino, el paladio y el níquel son los catalizadores que más se utilizan en este tipo de reducción.

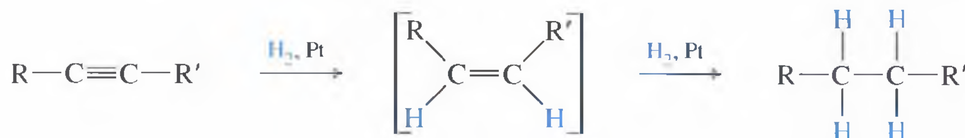


Ejemplos





La hidrogenación catalítica transcurre en dos pasos, con un alqueno como intermedio. Con catalizadores eficientes como el platino, paladio o níquel, es casi imposible parar la reacción en el estado de alqueno.



9.9B Hidrogenación catalítica para obtener *cis* alquenos

La hidrogenación de un alquino se puede parar en el estado de alqueno utilizando un catalizador parcialmente «envenenado» (parcialmente desactivado), tratando el catalizador con un compuesto que lo haga menos eficiente. El **catalizador de Lindlar** es un catalizador de paladio envenenado, formado por sulfato de bario en polvo revestido de paladio. «envenenado» con quinolina. El boruro de níquel (NiB_3) es una alternativa más moderna al catalizador de Lindlar, se obtiene con más facilidad y con frecuencia da lugar a mejores rendimientos.

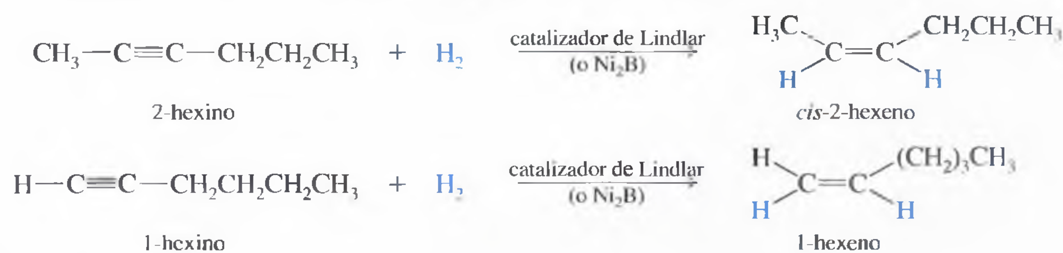




◀ **Figura 9.3**
Hidrogenación catalítica de alquinos utilizando el catalizador de Lindlar.

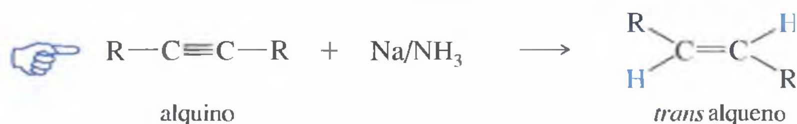
La hidrogenación catalítica de los alquinos es similar a la hidrogenación de los alquenos y las dos hidrogenaciones transcurren con estereoquímica *sin*. En la hidrogenación catalítica, la cara del enlace pi se pone en contacto con el catalizador sólido y el catalizador debilita el enlace pi, permitiendo que se adicionen dos átomos de hidrógeno (Figura 9.3.) Esta adición simultánea (o casi simultánea) de dos átomos de hidrógeno al mismo lado del alquino asegura la estereoquímica *sin*.

En un alquino interno, la adición *sin* da lugar a un producto *cis*; por ejemplo, cuando se hidrogena el 2-hexino utilizando catalizador de Lindlar, el producto es *cis*-2-hexeno.

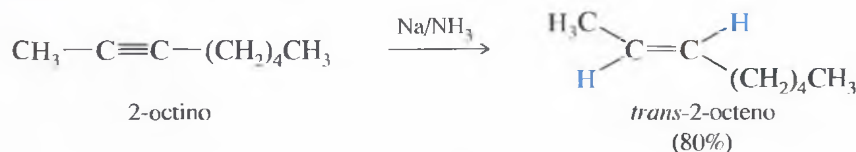


9.9C Reducción con un metal disuelto en amoníaco líquido para obtener alquenos *trans*

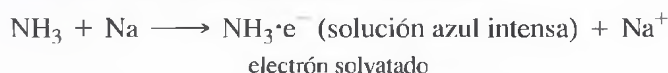
Para obtener un alqueno *trans*, se deben adicionar dos hidrógenos a un alquino con estereoquímica *anti*. El sodio metálico en amoníaco líquido reduce a los alquinos con estereoquímica *anti*. por lo que esta reducción se utiliza para transformar alquinos en alquenos *trans*.



Ejemplo



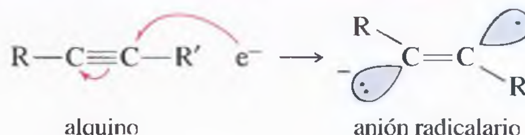
El amoníaco (pe = −33°C) es un gas a temperatura ambiente, pero se mantiene líquido utilizando nieve carbónica para enfriar el recipiente de la reacción. Como el sodio se disuelve en amoníaco líquido, le cede sus electrones, lo que da lugar a un color azul intenso. Estos electrones solvatados son los que realmente reducen al alquino.



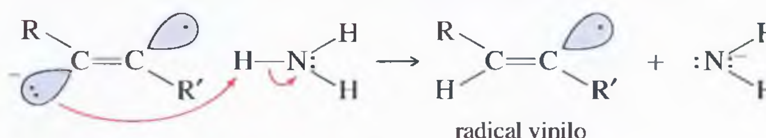
La reducción con un metal en amoníaco líquido se produce por la adición de un electrón al alquino para dar lugar a un anión-radical intermedio, seguida de protonación para obtener un radical neutro. Los protones son suministrados por el disolvente (amoníaco) o por un alcohol añadido como codisolvente. La adición de otro electrón, seguida de otro protón, da lugar a la obtención del producto.

MECANISMO Reducción con un metal en amoníaco líquido de un alquino

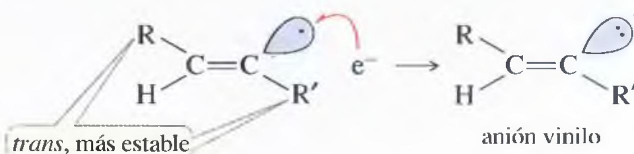
Paso 1: un electrón se añade al alquino, dando lugar a un anión radicalario.



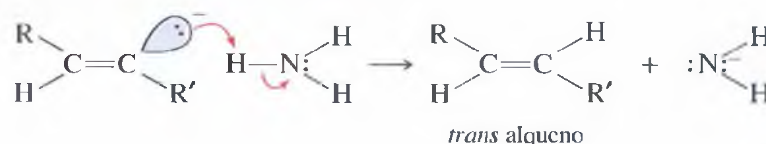
Paso 2: el anión radicalario es protonado para obtener un radical.



Paso 3: se añade un electrón al radical, obteniéndose un anión.



Paso 4: la protonación de un anión da lugar a un alqueno.



La estereoquímica *anti* de la reducción con un metal en amoníaco parece que se debe a la gran estabilidad del radical vinilo en la configuración *trans*, donde los grupos alquilo están más separados. Un electrón se añade al radical *trans* para obtener un anión vinilo *trans*, que rápidamente es protonado para obtener el alqueno *trans*.

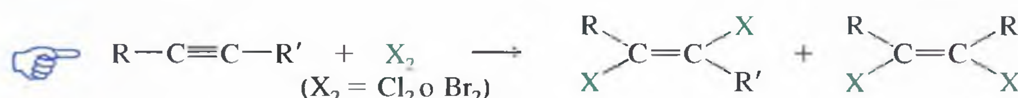
PROBLEMA 9.13

Explique cómo transformaría:

(a) 3-octino en *cis*-3-octeno
(b) 2-pentino en *trans*-2-penteno
(c) *cis*-ciclodeceno en *trans*-ciclodeceno
(d) *trans*-2-penteno en *cis*-2-penteno

9.9D Adición de halógenos

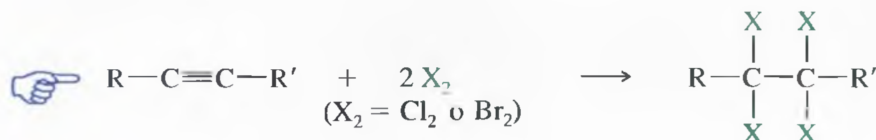
El bromo y el cloro se añaden a los alquinos de la misma forma que a los alquenos. Si un mol de halógeno se añade a un alquino, el producto es un dihaloalqueno. La estereoquímica de la adición puede ser *sin* o *anti* y los productos con frecuencia son mezclas de isómeros *cis* y *trans*.



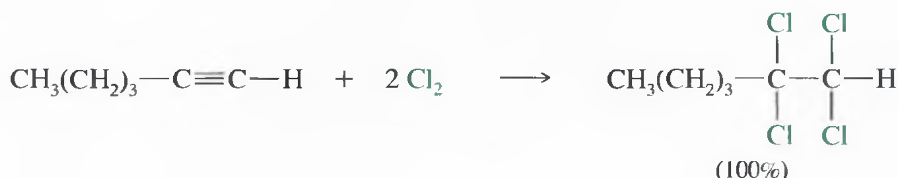
Ejemplo



Si dos moles de halógeno se adicionan a un alquino, se forma un tetrahaluro. Algunas veces es difícil evitar que la reacción llegue hasta el tetrahaluro, incluso cuando se quiere obtener sólo el dihaluro.



Ejemplo

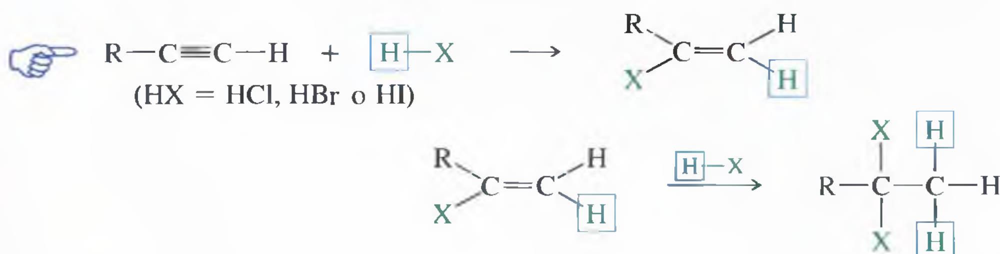


PROBLEMA 9.14

En la adición de un mol de bromo a 1-hexino, ¿debería el 1-hexino añadirse a la solución de bromo o la solución de bromo al 1-hexino? Explique su respuesta.

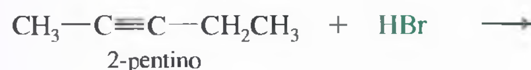
9.9E Adición de haluros de hidrógeno

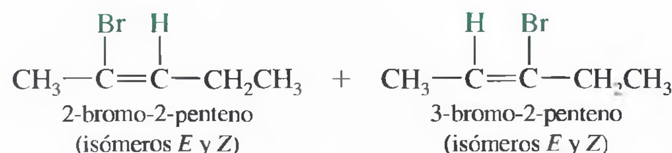
Los haluros de hidrógeno se adicionan al triple enlace de un alquino de forma muy parecida a como lo hacen al doble enlace de un alqueno. El producto inicial es un haluro de vinilo. Cuando un haluro de hidrógeno se adiciona a un alquino terminal, el producto tiene la orientación predicha por la regla de Markovnikov. Se puede adicionar una segunda molécula de HX, generalmente con la misma orientación que la primera.



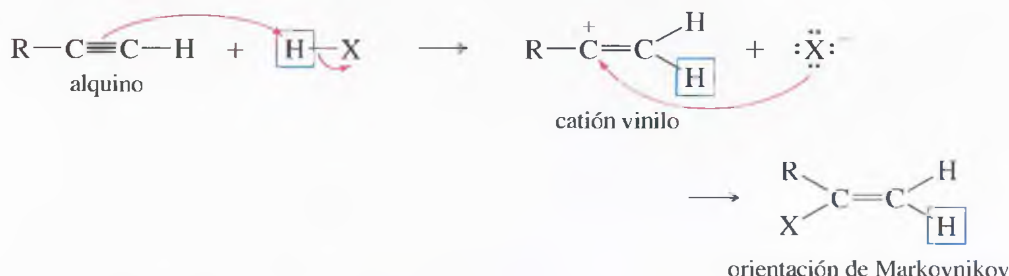
Por ejemplo, la reacción de 1-pentino con HBr da lugar al producto Markovnikov; sin embargo, en un alquino interno como el 2-pentino, los átomos de carbono acetilénicos están sustituidos de la misma forma, por lo que se produce una mezcla de productos.



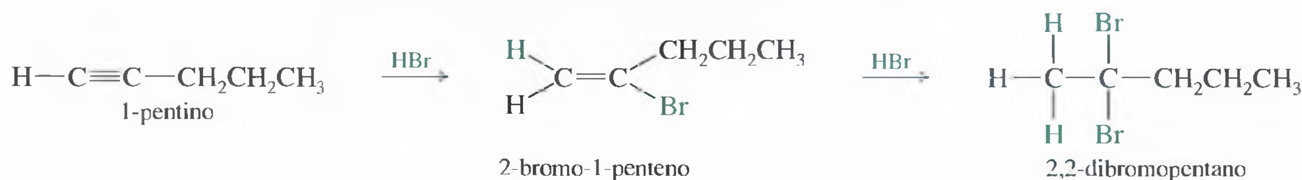




El mecanismo es similar al mecanismo de adición de un haluro de hidrógeno a un alqueno. El **catión vinilo** formado en el primer paso es más estable, con la carga positiva en el átomo de carbono más sustituido. El ataque por un ión haluro completa la reacción.



Cuando se adicionan dos moles de un haluro de hidrógeno a un alquino. el segundo mol generalmente se adicionan con la misma orientación que el primero. Esta orientación da lugar a un dihaluro geminal; por ejemplo, una doble adición Markovnikov de HBr a 1-pentino da lugar a 2,2-dibromopentano.



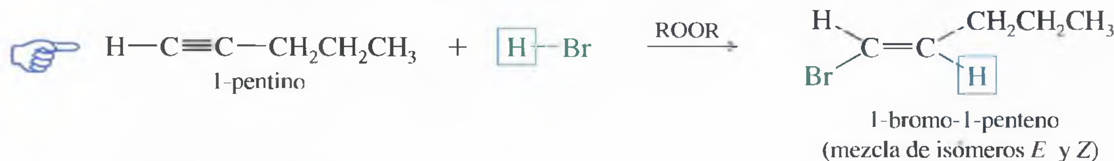
PROBLEMA 9.15

Proponga un mecanismo para la reacción completa de 1-pentino con dos moles de HBr. Explique por qué debería cumplirse la regla de Markovnikov tanto en la primera como en la segunda adición de HBr.

PROBLEMA 9.16

La reacción de 2-octino con dos equivalentes de HCl da lugar a una mezcla de dos productos.
(a) Represente las estructuras de los dos productos.
(b) Muestre por qué el segundo equivalente de HCl se añade con la misma orientación que el primero.

En la Sección 8.3B, se vio el efecto de los peróxidos en la adición de HBr a los alquenos. Los peróxidos catalizan una reacción en cadena radicalaria que añade HBr al doble enlace del alqueno con orientación anti-Markovnikov. Una reacción similar se produce con los alquinos, añadiéndose el HBr con orientación anti-Markovnikov.



PROBLEMA 9.17

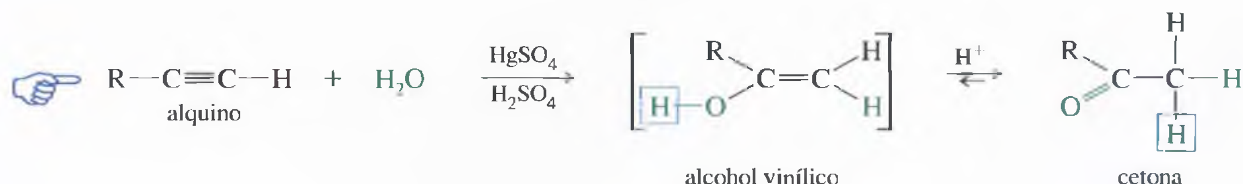
Proponga un mecanismo para la reacción del 1-pentino con HBr en presencia de peróxidos. Muestre por qué se produce orientación anti-Markovnikov.

PROBLEMA 9.18

Explique cómo se podría convertir el 1-hexino en:
(a) 1,2-dicloro-1-hexeno
(b) 1-bromo-1-hexeno
(c) 2-bromo-1-hexeno
(d) 1,1,2,2-tetrabromohexano
(e) 2-bromohexano
(f) 2,2-dibromohexano

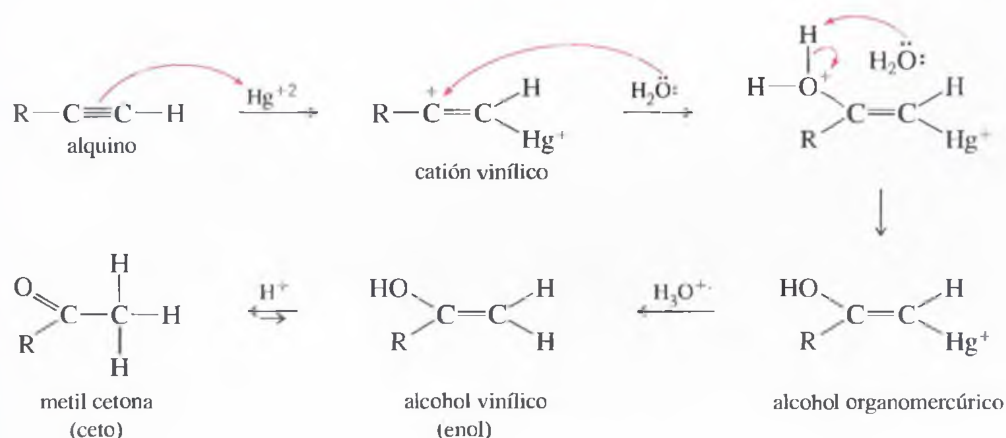
9.9F Hidratación de alquinos a cetonas y aldehídos

Hidratación catalizada por el ión mercurio (II) Los alquinos experimentan adición, catalizada por un ácido, de agua al triple enlace en presencia de ión mercurio (II). Generalmente se utiliza una mezcla de sulfato de mercurio (II) con ácido sulfúrico en solución acuosa como reactivo. La hidratación de alquinos es similar a la hidratación de alquenos, transcurriendo también con orientación de Markovnikov; sin embargo, los productos no son alcoholes, como se podría esperar.

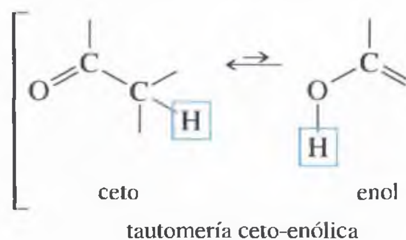


La adición electrofílica de ión mercurio (II) da lugar al catión vinílico, que reacciona con agua y pierde un protón para formar un alcohol organomercúrico. En las condiciones ácidas de la reacción, el mercurio es remplazado por hidrógeno para dar lugar a alcohol vinílico, conocido como **enol**.

En alguna de las reacciones biológicas está implicada la formación de un enol. Los investigadores se centran en la forma de utilizar estas reacciones con fines terapéuticos. Varios investigadores han sintetizado enoles estables posicionando sustituyentes voluminosos en el doble enlace.



Los enoles tienden a ser inestables y se isomerizan para formar cetonas. Como se muestra a continuación, esta isomerización implica el cambio de un protón y un doble enlace. El protón del grupo hidroxilo (enmarcado) se pierde y pasa a formar parte del grupo metilo, mientras que el enlace pi pasa de la posición C=C a la posición C=O. Esta forma de equilibrio rápido se conoce como **tautomería**. A continuación se muestra la **tautomería ceto-enólica,** la cual se estudiará más detalladamente en el Capítulo 22. En este equilibrio tautomérico generalmente predomina la forma ceto.

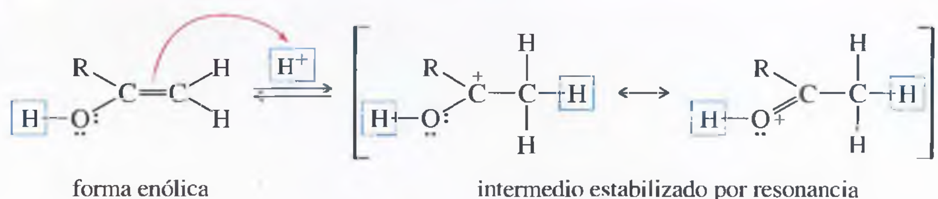


tautomería ceto-enólica

En solución ácida, la tautomería ceto-enólica se produce por adición de un protón al átomo de carbono adyacente, seguida de la pérdida de un protón del grupo hidroxilo.

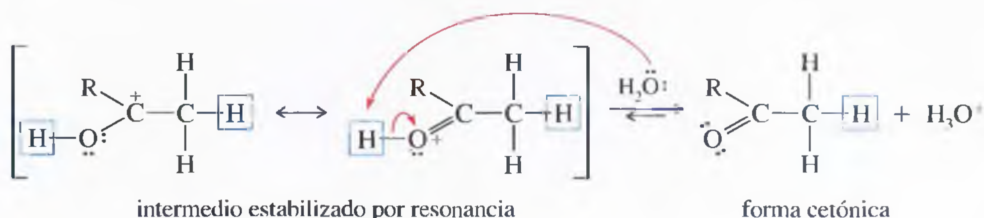
MECANISMO Tautomería ceto-enólica catalizada por ácidos

Paso 1: adición de un protón al grupo metileno.



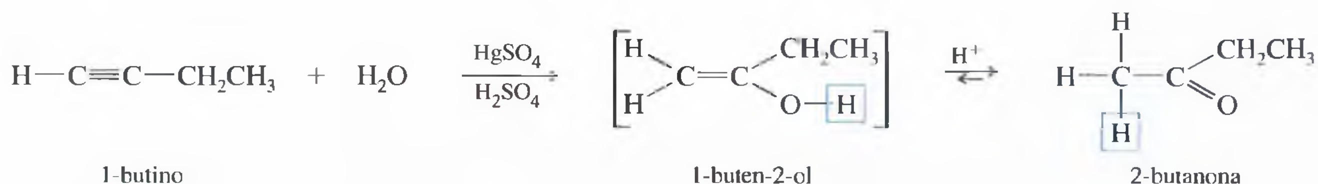
forma enólica — intermedio estabilizado por resonancia

Paso 2: pérdida de un protón del grupo hidroxilo.



intermedio estabilizado por resonancia — forma cetónica

Por ejemplo, la hidratación del 1-butino, catalizada por el ión mercurio (II), da lugar a 1-buten-2-ol como intermedio. En solución ácida, el intermedio se equilibra rápidamente a su forma tautómera (cetónica) más estable, la 2-butanona.



1-butino — 1-buten-2-ol — 2-butanona

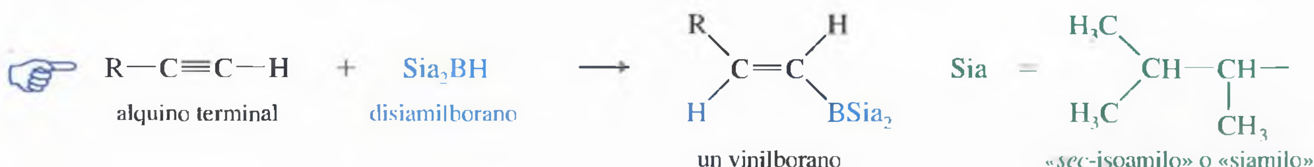
SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

En condiciones ácidas, traslade un protón (como en una tautomería), e intente añadir un protón en la nueva posición, y a continuación quítelo de la antigua posición.

PROBLEMA 9.19

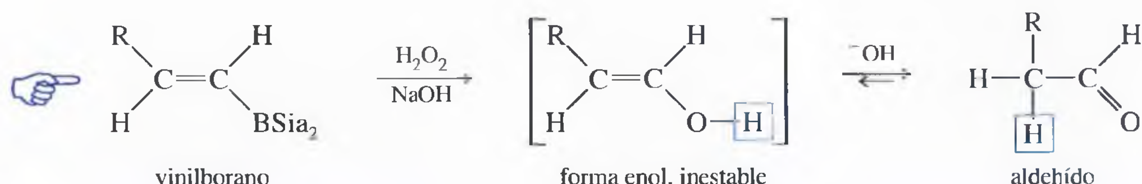
Cuando el 2-pentino reacciona con sulfato de mercurio (II) en ácido sulfúrico diluido, el producto es una mezcla de dos cetonas. Represente las estructuras de estos productos y utilice mecanismos para mostrar cómo se forman las cetonas.

Hidroboración-oxidación En la Sección 8.7 se vio que la hidroboración-oxidación adiciona agua a los dobles enlaces de los alquenos con orientación de Markovnikov. Una reacción similar se produce con los alquinos, excepto en que se debe utilizar un dialquilborano impedido para prevenir la adición de dos moléculas de borano al triple enlace. El di(*sec*-isoamil)borano, llamado «disiamilborano», se adiciona solamente una vez al triple enlace y se obtiene vinilborano (**amilo** es el nombre común más antiguo del grupo pentilo). En un alquino terminal, el átomo de boro se enlaza al átomo de carbono terminal o menos impedido.



alquino terminal — disiamilborano — un vinilborano — «*sec*-isoamilo» o «siamilo»

La oxidación del vinilborano (utilizando peróxido de hidrógeno en medio básico) da lugar a la obtención de un alcohol vinílico (enol), que se forma mediante una adición anti-Markovnikov de agua al triple enlace. Este enol rápidamente tautomeriza a su forma cetónica más estable. En el caso de un alquino terminal, el tautómero carbonílico es un aldehído. Esta secuencia es un método excelente para convertir alquinos terminales en aldehídos.

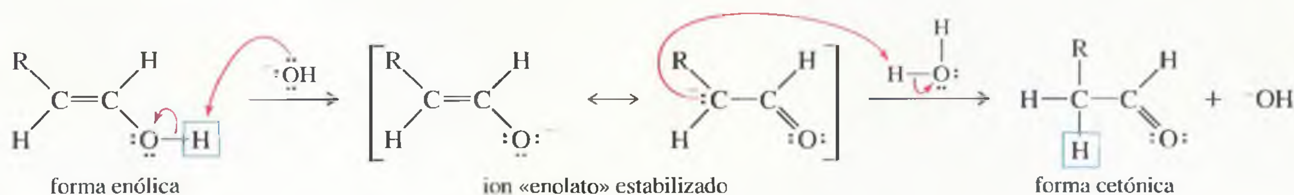


PROBLEMA RESUELTO 9.3

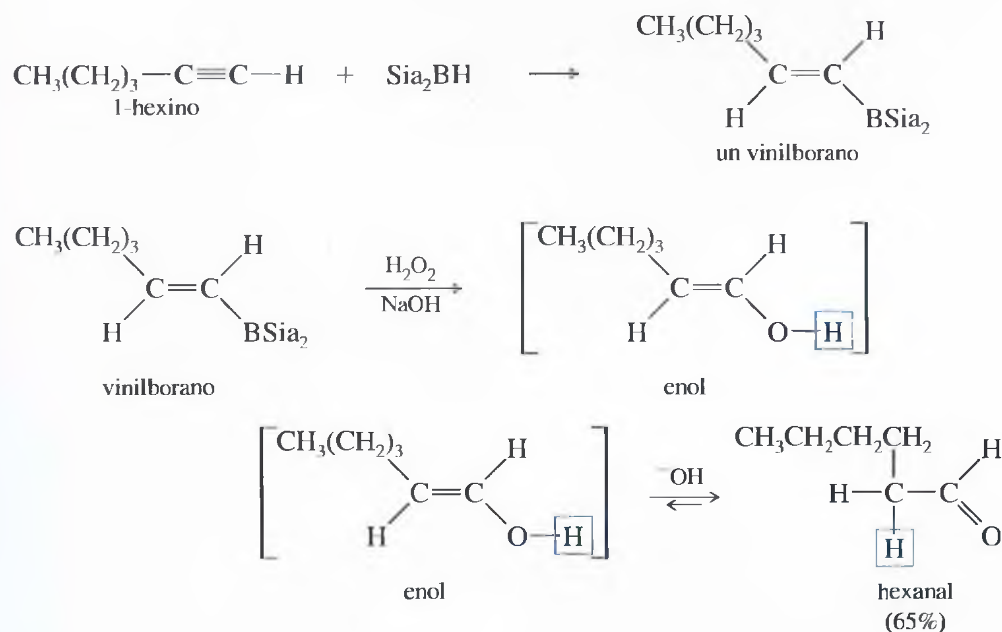
En condiciones básicas, la tautomería ceto-enólica se produce por un mecanismo diferente. Proponga un mecanismo catalizado por una base para la tautomería del enol (formado en la hidroboración-oxidación) a su forma ceto, el aldehído.

SOLUCIÓN

En medio ácido, el enol primero era protonado y, a continuación, perdía un protón. En condiciones básicas, el enol primero pierde su protón del grupo hidroxilo y, a continuación, adquiere un protón en el átomo de carbono adyacente.



La hidroboración del 1-hexino, por ejemplo, da lugar al vinilborano con el boro enlazado al átomo de carbono menos sustituido. La oxidación de este intermedio forma un enol que rápidamente tautomeriza a hexanal.



SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Para desplazar un protón (como tiene lugar en una tautomería), en condiciones básicas, intente extraer el protón de su antigua posición y, a continuación, añádalo a su nueva posición.

PROBLEMA 9.20

La hidroboración-oxidación de los alquinos internos produce cetonas.

(a) Cuando se aplica la hidroboración-oxidación al 2-butino, sólo se obtiene un producto puro. Determine la estructura de este producto y de los intermedios de su formación.

(b) Cuando se aplica la hidroboración-oxidación al 2-pentino, se obtienen dos productos. Explique por qué se espera una mezcla de productos con cualquier alquino interno no simétrico.

PROBLEMA 9.21

Para cada compuesto, diga el(los) producto(s) que se esperan a partir de: (1) hidratación catalizada por $HgSO_4/H_2SO_4$ y (2) hidroboración-oxidación.

(a) 1-hexino **(b)** 2-hexino **(c)** 3-hexino **(d)** ciclodecino

PROBLEMA 9.22

El disiamilborano sólo se adiciona una vez a los alquinos debido a sus dos grupos isoamilo secundarios voluminosos. El disiamilborano se prepara por reacción de $BH_3 \cdot THF$ con un alqueno.

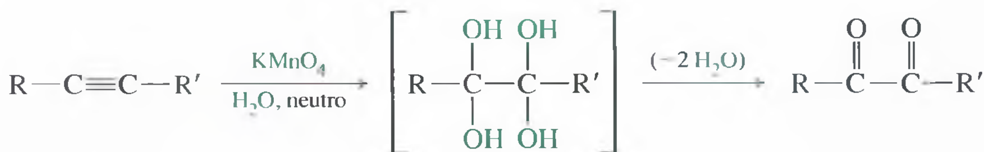
(a) Represente las fórmulas estructurales de los reactivos y de los productos en la preparación de disiamilborano.

(b) Explique por qué la reacción en la parte (a) sólo llega hasta el dialquilborano. ¿Por qué no se forma Sia_3B?

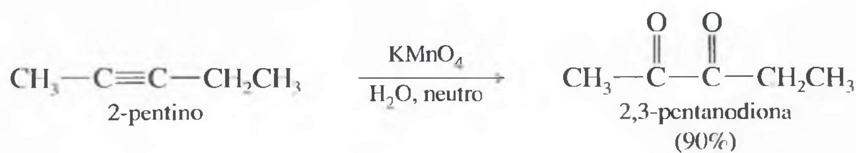
9.10 Reacciones de oxidación de alquinos

9.10A Oxidaciones con permanganato

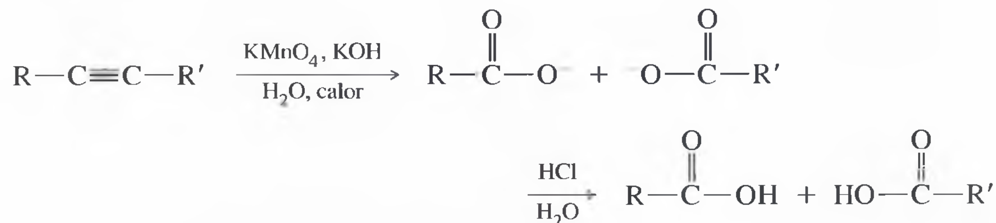
En condiciones moderadas, el permanganato de potasio oxida los alquenos a dioles (Sección 8.14B). La reacción con los alquenos es similar. Si se trata un alquino con permanganato de potasio en un medio neutro, se obtiene una α-dicetona. Conceptualmente es lo mismo que hidroxilar cada uno de los enlaces pi del alquino y, a continuación, perder dos moléculas de agua para obtener la dicetona.



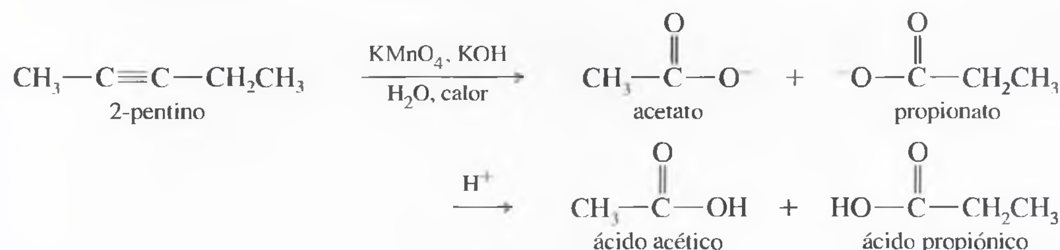
Por ejemplo, cuando el 2-pentino se trata con una disolución diluida, fría y neutra de permanganato, el producto es la 2,3-pentanodiona.



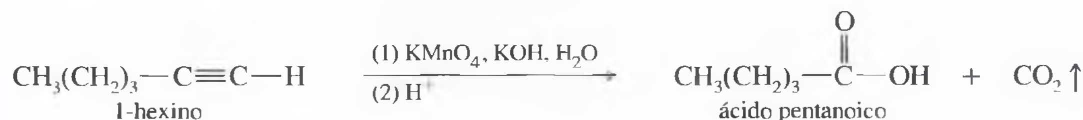
Si la mezcla de reacción se calienta o es demasiado básica, la dicetona experimenta ruptura oxidativa. Los productos son las sales de los ácidos carboxílicos, que se pueden transformar en ácidos, añadiendo un ácido diluido.



Por ejemplo, el permanganato en medio básico y caliente rompe el triple enlace para dar lugar a iones acetato y propionato. La acidificación reprotona estos aniones a ácido acético y a ácido propiónico, respectivamente.

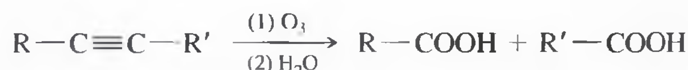


Los alquinos terminales se rompen de forma similar para dar lugar a un ácido carboxílico y CO_2.

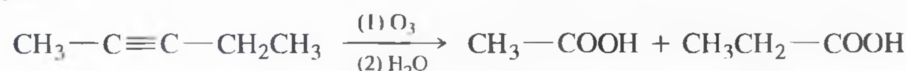


9.10B Ozonólisis

La ozonólisis de un alquino, seguida de hidrólisis, da lugar a la formación de productos similares a los que se obtienen por la ruptura oxidativa con permanganato. Cualquier ruptura se puede utilizar para determinar la posición del triple enlace en un alquino desconocido (véase Problema 9.24.)



Ejemplo



PROBLEMA 9.23

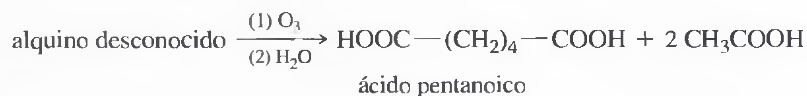
Prediga el producto o los productos que se esperan del tratamiento de los siguientes compuestos con: (1) $KMnO_4$ diluido y en medio neutro, y (2) $KMnO_4$ en medio básico y caliente y, a continuación, ácido diluido.

(a) 1-hexino **(b)** 2-hexino **(c)** 3-hexino
(d) 2-metil-3-hexino **(e)** ciclodecino

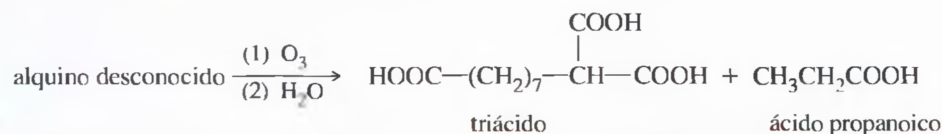
PROBLEMA 9.24

Las rupturas oxidativas pueden ayudar a determinar las posiciones de los triples enlaces en los alquinos.

(a) Un alquino desconocido experimenta ruptura oxidativa par dar lugar a ácido adípico y dos equivalentes de ácido acético. Proponga una estructura para el alquino.

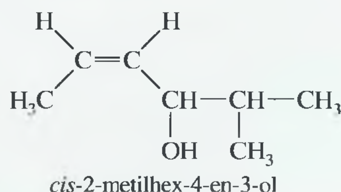


(b) Un alquino desconocido experimenta ruptura oxidativa para dar lugar a los siguientes triácidos más un equivalente de ácido propanoico. Proponga una estructura para el alquino.



ESTRATEGIAS PARA RESOLVER PROBLEMAS
Síntesis en varias etapas

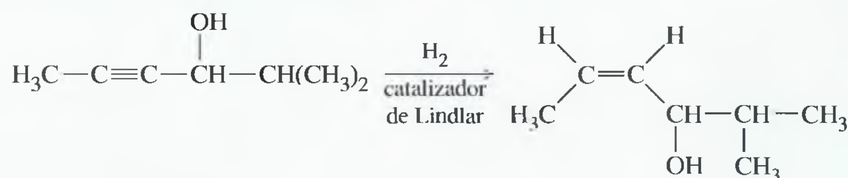
Los problemas de síntesis en varias etapas son útiles para que se ejerciten los conocimientos de las reacciones orgánicas. En el Capítulo 8 se ilustró una aproximación sistemática a la síntesis. Ahora se aplicará esta aproximación a un problema más difícil, enfatizando la química de los alquinos. El compuesto que se quiere sintetizar es el *cis*-2-metilhex-4-en-3-ol («3-ol» quiere decir que hay un grupo alcohol, —OH, en C3).



cis-2-metilhex-4-en-3-ol

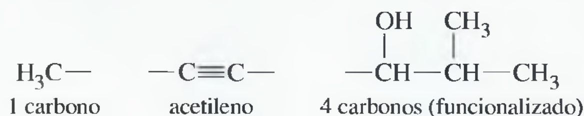
Las sustancias iniciales son acetileno y compuestos que no contengan más de cuatro átomos de carbono. En este problema, es necesario considerar no sólo cómo unir el esqueleto de carbono y cómo introducir los grupos funcionales, sino también cuándo es mejor colocar los grupos funcionales. Se comenzará examinando el compuesto final y, a continuación, se examinarán los posibles intermedios y las rutas sintéticas.

1. **Revisión de los grupos funcionales y del esqueleto carbonado del compuesto final.** El compuesto final contiene siete átomos de carbono y dos grupos funcionales: un doble enlace carbono-carbono *cis* y un alcohol. El mejor método para generar un doble enlace *cis* es la hidrogenación catalítica de un triple enlace (Sección 9.9B).

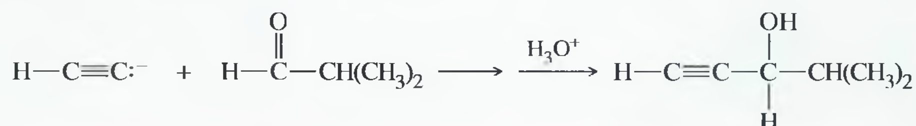


Utilizando esta hidrogenación como paso final se reduce el problema de la síntesis de este alcohol acetilénico. Ya se ha explicado cómo se forman enlaces carbono-carbono próximos a triples enlaces y la formación de alcoholes acetilénicos (Sección 9.7B).

2. **Revisión de los grupos funcionales y esqueletos carbonados de las sustancias iniciales, viendo cómo se pueden corresponder sus esqueletos con el compuesto final.** Se ha propuesto acetileno como una de las sustancias iniciales y se dispone de buenos métodos (Sección 9.7) para insertar enlaces carbono-carbono próximos a triples enlaces, utilizando iones acetiluro como nucleófilos. Se puede dividir la estructura del producto final en tres partes, de forma que cada una de ellas no contenga más de cuatro átomos de carbono.



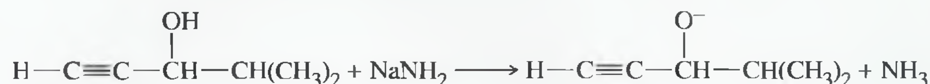
3. **Comparación de métodos para conseguir el esqueleto del compuesto final. ¿Cuáles proporcionan un intermedio clave con el esqueleto de carbono apropiado y los grupos funcionales colocados correctamente para que se pueda obtener la molécula final?** Los alcoholes acetilénicos se forman cuando se adicionan acetiluros a cetonas y a aldehídos (Sección 7.9B). La reacción de un ión acetiluro con 2-metilpropanal da lugar a uno de los grupos que se necesitan en el triple enlace.



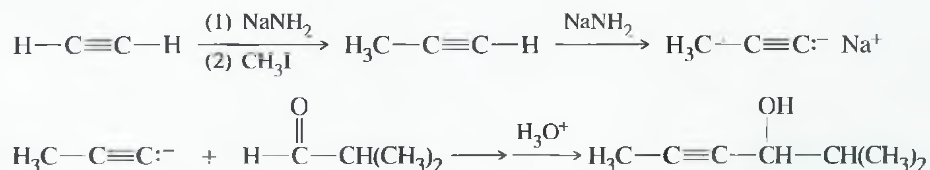
Se necesita un grupo metilo en el otro extremo del doble enlace del compuesto final; sin embargo, la metilación requiere la formación de un acetiluro (Sección 9.7A):



El grupo hidroxilo del alcohol acetilénico es mucho más ácido que el protón acetilénico. Cualquier intento para formar el acetiluro fracasaría.



Este problema se puede resolver añadiendo primero el grupo metilo y a continuación la parte alcohólica. *En general, en una síntesis se intentará que los grupos reactivos se añadan lo más tarde posible.* En este caso, el grupo funcionalizado se añadirá después de insertar el grupo alquilo, ya que es menos probable que el grupo alquilo sea afectado por las reacciones posteriores.



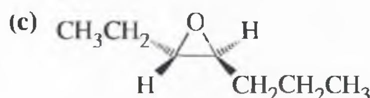
4. **Resolución del problema hacia atrás, comenzando por el final, utilizando los pasos que sean necesarios, comparando métodos para sintetizar los reactivos que se necesiten para conseguir los intermedios clave con el esqueleto carbonado y los grupos funcionales correctos.**
   Todos estos compuestos se pueden utilizar como materiales de partida. Más adelante, cuando haya aprendido más reacciones sintéticas, se propondrán problemas que requerirán la evaluación de cómo sintetizar los compuestos deseados mediante el ensamblaje de intermedios clave.
5. **Resumen de la síntesis completa en el sentido directo, hacia delante, incluyendo todos los pasos y los reactivos, comprobando si hay errores u omisiones.**
   El paso final se deja como ejercicio. Intente hacerlo sin mirar la solución, revisando cada uno de los pasos a medida que se resume la síntesis.
   Practique utilizando una aproximación sistemática con la síntesis del Problema 9.25.

PROBLEMA 9.25

Desarrolle la síntesis de cada uno de los compuestos siguientes, utilizando como compuestos orgánicos iniciales acetileno y compuestos que no contengan más de cuatro átomos de carbono.

(a) 3-metilnon-4-in-3-ol («3-ol» significa que hay un grupo OH en C3).

(b) *cis*-1-etil-2-metilciclopropano

(c) 

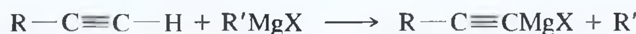
RESUMEN Reacciones de alquinos

I. QUÍMICA DE LOS ACETILUROS

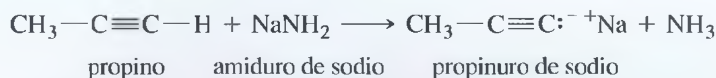
1. Formación de aniones acetiluro (alquinuros)
   (*a*) *Acetiluros de sodio, litio y magnesio* (Sección 9.6A)



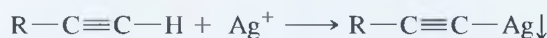


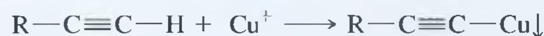


Ejemplo



(*b*) *Acetiluros de metales pesados* (Sección 9.6B)





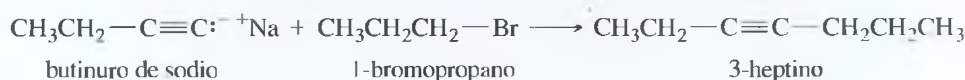
(Estas reacciones se utilizan para saber si hay alquinos terminales.)

2. Alquilación de iones acetiluro (Sección 9.7A)

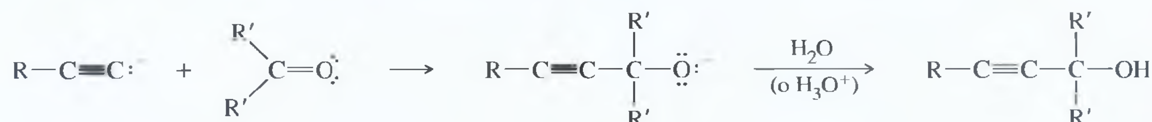


(R′—X tiene que ser un haluro primario no impedido o tosilato.)

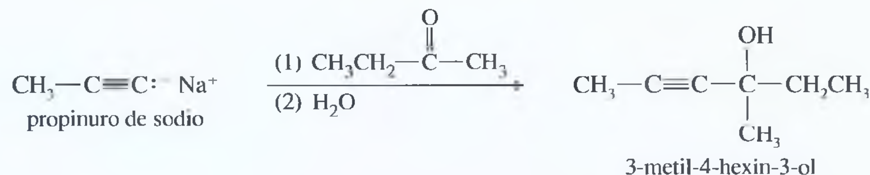
Ejemplo



3. Reacciones con grupos carbonilo (Sección 9.7B)

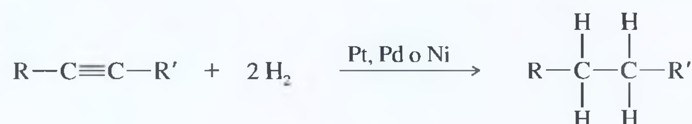


Ejemplo

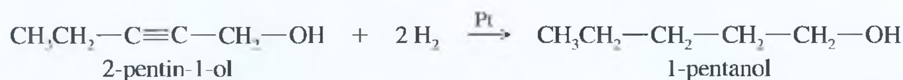


II. ADICIONES AL TRIPLE ENLACE

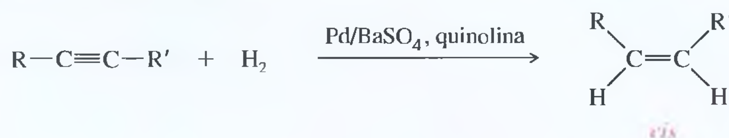
1. Reducción a alcanos (Sección 9.9A)

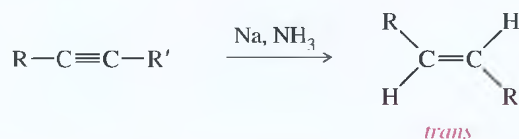


Ejemplo

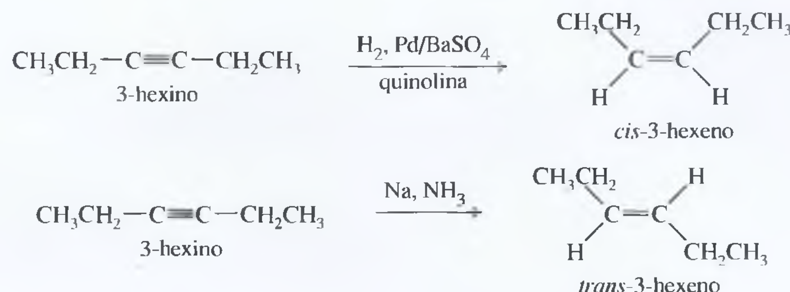


2. Reducción a alquenos (Secciones 9.9B y 9.9C)

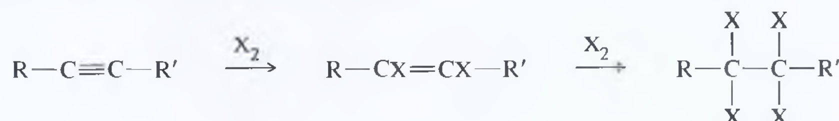




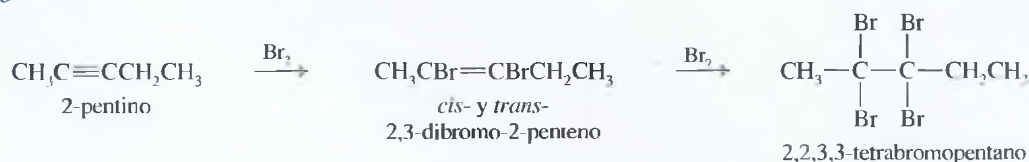
Ejemplos



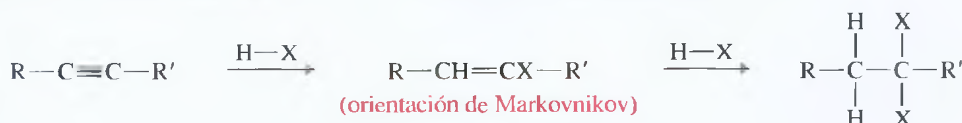
3. Adición de halógenos (X_2 5 Cl_2, Br_2) (Sección 9.9D)



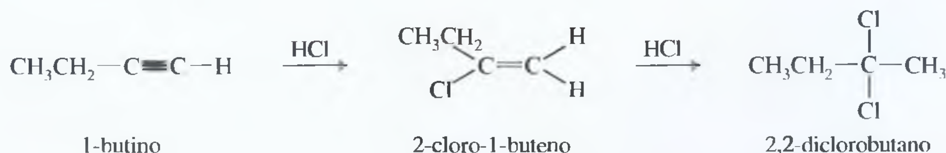
Ejemplo



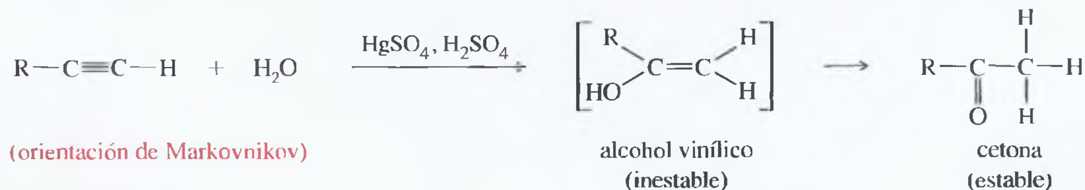
4. Adición de haluros de hidrógeno (donde HX = HCl, HBr o HI) (Sección 9.9E)



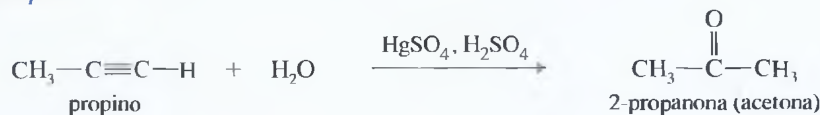
Ejemplo



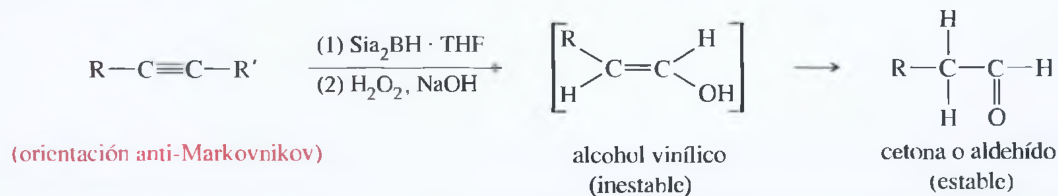
5. Adición de agua (Sección 9.9F)
(*a*) *Catalizada por* $HgSO_4/H_2SO_4$



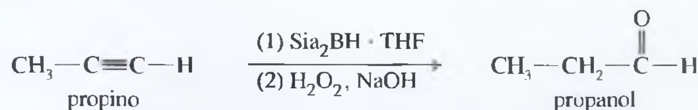
Ejemplo



(*b*) *Hidroboración-oxidación*

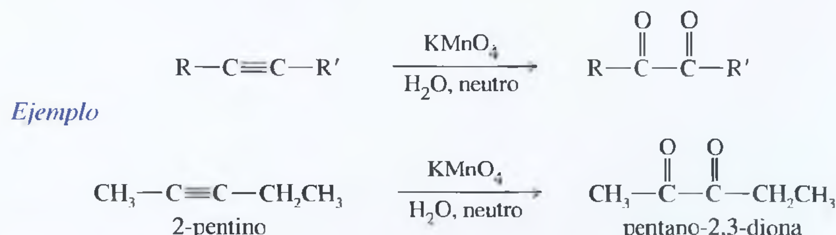


Ejemplo

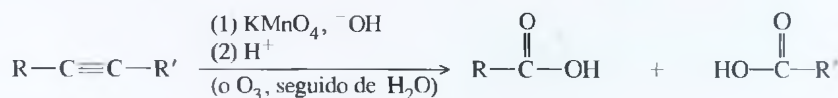


III. OXIDACIONES DE ALQUINOS

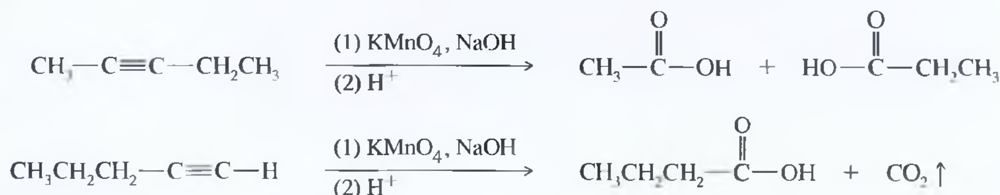
1. Oxidación a α-dicetonas (Sección 9.10A)



2. Ruptura oxidativa (Sección 9.10B)



Ejemplos



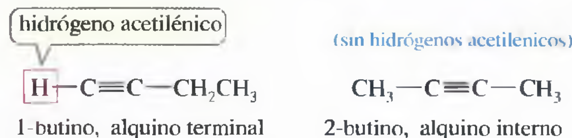
Glosario del Capítulo 9

Acetileno El alquino más sencillo, H—C≡C—H. También se utiliza como sinónimo de alquino, término genérico para los compuestos que contienen un triple enlace C≡C. (p. 370)

Alquino Compuesto que contiene un triple enlace carbono-carbono. (pp. 370 y 372)

Un **alquino terminal** tiene un triple enlace en el extremo de la cadena, con un hidrógeno acetilénico.

Un **alquino interno** tiene el triple enlace en cualquier sitio que no sea el extremo de la cadena.

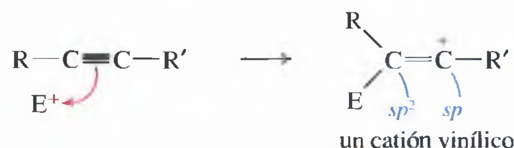


Amilo Nombre común más antiguo del grupo pentilo. (p. 392)

Carácter *s* Fracción de un orbital híbrido que corresponde a un orbital *s*. En los orbitales híbridos *sp* es la mitad; en los orbitales híbridos sp^2, un tercio, y en los orbitales híbridos sp^3, un cuarto. (p. 375)

Catalizador de Lindlar Catalizador heterogéneo para la hidrogenación de alquinos a *cis* alquenos. La forma más frecuente en la que se encuentran es como un fino revestimiento de paladio sobre sulfato de bario, en presencia de quinolina para que decrezca la actividad del catalizador. (p. 386)

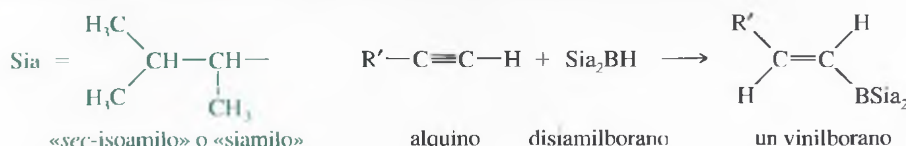
Catión vinílico Catión con una carga positiva en uno de los átomos de carbono del doble enlace C=C. El átomo de carbono catiónico generalmente tiene hibridación *sp*. Los cationes vinílicos con frecuencia se generan por la adición de un electrófilo al triple enlace carbono-carbono. (p. 390)



un catión vinílico

Enol Alcohol con el grupo hidroxilo enlazado al átomo de carbono del doble enlace carbono-carbono. La mayoría de los enoles son inestables, isomerizándose espontáneamente a sus tautómeros carbonilos, conocidos como la forma **cetónica** del compuesto. Véase **tautómeros**. (p. 391)

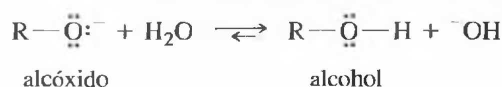
Grupo siamilo Contracción de isoamilo secundario, forma abreviada «Sia». Corresponde al grupo 1,2-dimetilpropil. El disiamilborano se utiliza para la hidroboración de alquinos terminales, ya que este voluminoso borano sólo se adiciona una vez al triple enlace. (p. 392)



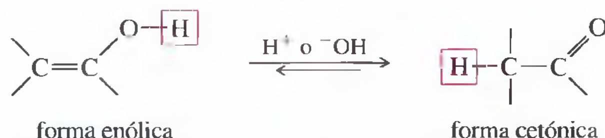
Ion acetiluro (ion alquinuro) Parte aniónica de la sal de un alquino terminal. Los acetiluros metálicos son compuestos organometálicos con un átomo metálico en lugar del hidrógeno acetilénico de un alquino terminal. El enlace metal-carbono puede ser covalente, iónico, o parcialmente covalente y parcialmente iónico. (p. 377)



Ion alcóxido R—O⁻, base conjugada de un alcohol. (p. 376)



Tautómeros Isómeros que pueden interconvertirse rápidamente mediante el movimiento de un protón (y un doble enlace) de un lado a otro. El equilibrio entre tautómeros se conoce como **tautomería**. (p. 391)



La **tautomería ceto-enólica** es el equilibrio entre esos dos tautómeros.

Pautas esenciales para resolver los problemas del Capítulo 9

1. Nombrar los alquinos y representar las estructuras a partir de sus nombres.
2. Explicar por qué los alquinos son más ácidos que los alcanos y que los alquenos. Explicar cómo obtendría iones acetiluro nucleofílicos y acetiluros de metales pesados.
3. Proponer síntesis de alquinos eficaces en un solo paso y en varios pasos.
4. Predecir los productos de las adiciones, oxidaciones, reducciones y rupturas de los alquinos, incluyendo la orientación de la reacción (regioquímica) y la estereoquímica.
5. Utilizar alquinos como sustancias de partida y como intermedios en las síntesis con un solo paso y con varios pasos.
6. Mostrar cómo la reducción de un alquino origina un alqueno o un derivado de un alqueno con la estereoquímica deseada.

Problemas

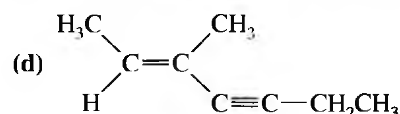
9.26 Defina brevemente cada uno de los términos siguientes y ponga un ejemplo.

(a) alquino **(b)** ión acetiluro **(c)** enol
(d) tautomería **(e)** catalizador de Lindlar **(f)** disiamilborano
(g) catión vinílico **(h)** ruptura oxidativa de un alquino **(i)** hidratación de un alquino
(j) hidroboración de un alquino

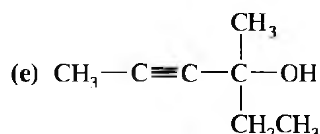
9.27 **Represente las fórmulas estructurales de los siguiente compuestos:**
(a) 3-nonino
(b) metil-*n*-pentilacetileno
(c) etinilbenceno
(d) ciclohexilacetileno
(e) 5-metil-3-octino
(f) *trans*-3,5-dibromociclodecino
(g) 3-octin-2-ol
(h) *cis*-6-etil-2-octen-4-ino
(i) 1,4-heptadiino
(j) vinilacetileno
(k) (*S*)-3-metil-1-penten-4-ino

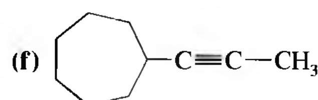
9.28 Diga el nombre común de los siguientes compuestos:
(a) $CH_3—C≡C—CH_2CH_3$
(b) Ph—C≡C—H
(c) 3-metil-4-octino
(d) $(CH_3)_3C—C≡C—CH(CH_3)CH_2CH_3$

9.29 Diga los nombres de la IUPAC de los siguientes compuestos:

(a) 

(b) $CH_3—CBr_2—C≡C—CH_3$
(c) $(CH_3)_2CH—C≡C—CH_2C(CH_3)_3$

(d) 

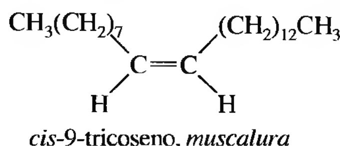
(e) 

(f) [cicloheptil]—C≡C—CH_3

9.30 **(a)** **Represente y nombre los siete alquinos de fórmula C_6H_{10}.**
(b) ¿Qué compuestos del apartado (a) formarán precipitados cuando se traten con una solución de iones cobre (I)?

9.31 Cuando se sintetiza un alquino interno, a menudo está impurificado con pequeñas cantidades de un isómero terminal. Los puntos de ebullición generalmente son tan próximos que es difícil separarlos por destilación. Escriba ecuaciones que muestren cómo se podrían separar pequeñas cantidades de 1-decino de una muestra de 2-decino.

9.32 La *muscalura*, atrayente sexual de la mosca común, es el *cis*-9-tricoseno. La mayoría de las síntesis de alquenos dan lugar al isómero *trans*, más estable, como producto mayoritario. Proponga una síntesis para la muscalura a partir de acetileno y otros compuestos que usted elija. En esta síntesis se ha de obtener principalmente el isómero *cis* de la muscalura.



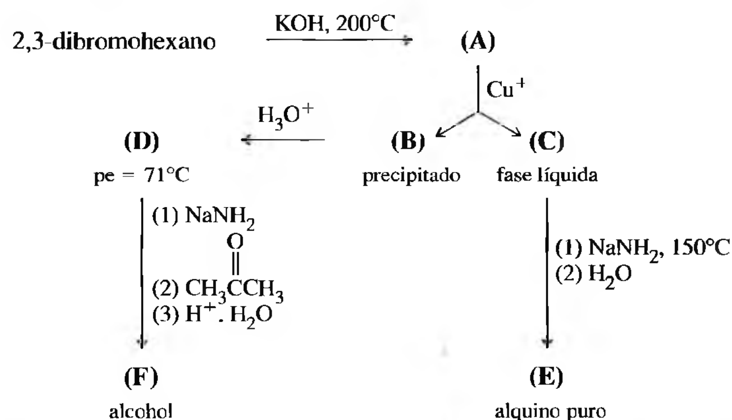
cis-9-tricoseno, *muscalura*

9.33 **Prediga los productos de reacción del 1-pentino con los reactivos siguientes:**
(a) 1 equivalente de HCl
(b) 2 equivalente de HCl
(c) exceso de H2, Ni
(d) H_2, $Pd/BaSO_4$, quinolina
(e) 1 equivalente de Br_2
(f) 2 equivalente de Br_2
(g) $KMnO_4$ diluido, frío
(h) $KMnO_4$, conc., caliente, NaOH
(i) Na, amoníaco líquido
(j) $NaNH_2$
(k) $Ag(NH_3)_2^+$
(l) $H_2SO_4/HgSO_4$, H_2O
(m) Sia_2BH, y después H_2O_2, ^-OH

9.34 Explique cómo llevaría a cabo las siguientes transformaciones sintéticas. Muestre todos los intermedios.
(a) 2,2-dibromobutano ⟶ 1-butino
(b) 2,2-dibromobutano ⟶ 2-butino
(c) 1-butino ⟶ 3-octino
(d) *trans*-2-hexeno ⟶ 2-hexino
(e) *cis*-2-hexeno ⟶ *trans*-ciclodeceno
(f) ciclodecino ⟶ *cis*-ciclodeceno
(g) ciclodecino ⟶ *cis*-ciclodeceno
(h) 1-hexino ⟶ 2-hexanona, $CH_3COCH_2CH_2CH_2CH_3$
(i) 1-hexino ⟶ hexanal, $CH_3(CH_2)_4CHO$
(j) *trans*-2-hexeno ⟶ *cis*-2-hexeno

9.35 El hidróxido de potasio se mezcla con 2,3-dibromohexano y la mezcla se calienta a 200°C en un recipiente cerrado durante una hora. La mezcla de productos **(A)** se mezcla con un complejo de amoníaco y cobre **(I)**, formándose un precipitado. El precipitado **(B)** y la fase líquida **(C)** se separan. El precipitado se acidifica y el producto **(D)** se destila (pe = 71°C). El producto **(D)** se trata con amiduro de sodio, seguido de acetona y, a continuación, ácido diluido para obtener el alcohol **(F)**.

La fase líquida **(C)** se destila y se recogen los productos que destilan en el intervalo comprendido entre 80°C y 85°C. Este destilado se trata con amiduro de sodio a 150°C durante una hora y la mezcla de productos que se obtiene se destila, obteniéndose un alquino puro **(E)** de punto de ebullición 71°C. Represente las estructuras de los alquinos presentes en todos los productos, desde **(A)** hasta **(E)**, y la estructura del alcohol **(F)**.



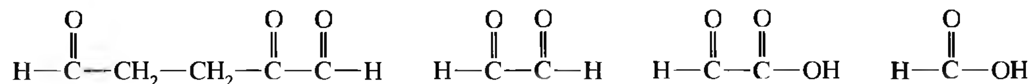
9.36 Prediga los productos que se forman cuando el $CH_3CH_2—C{\equiv}C{:}^{-}\ {}^{+}Na$ reacciona con cada uno de los siguientes compuestos:

(a) bromuro de etilo
(b) bromuro de *terc*-butilo
(c) formaldehído
(d) ciclohexanona
(e) $CH_3CH_2CH_2CHO$
(f) ciclohexanol
(g) 2-butanona, $CH_3CH_2COCH_3$

9.37 Explique cómo sintetizaría los siguientes compuestos, comenzando con acetileno y cualquier compuesto que no contenga más de cuatro átomos de carbono.

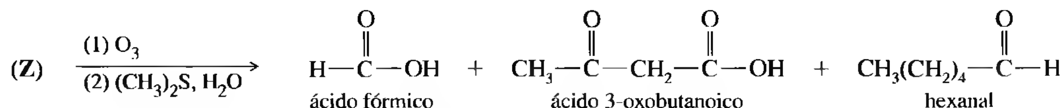
(a) 1-hexino
(b) 2-hexino
(c) *cis*-2-hexeno
(d) *trans*-2-hexeno
(e) hexano
(f) 2,2-dibromohexano
(g) pentanal, $CH_3CH_2CH_2CH_2CHO$
(h) 2-pentanona, $CH_3—CO—CH_2CH_2CH_3$
(i) (±)-3,4-dibromohexano
(j) *meso*-2,3-butanodiol

9.38 Cuando se trata con hidrógeno y catalizador de platino, un compuesto desconocido **(X)** adiciona 5 equivalentes de hidrógeno para formar *n*-butilciclohexano. Cuando **X** se trata con nitrato de plata en etanol, se forma un precipitado blanco. Este precipitado es soluble en ácido diluido. El tratamiento de **X** con exceso de ozono, seguido de sulfuro de dimetilo y agua, da lugar a los siguientes productos:



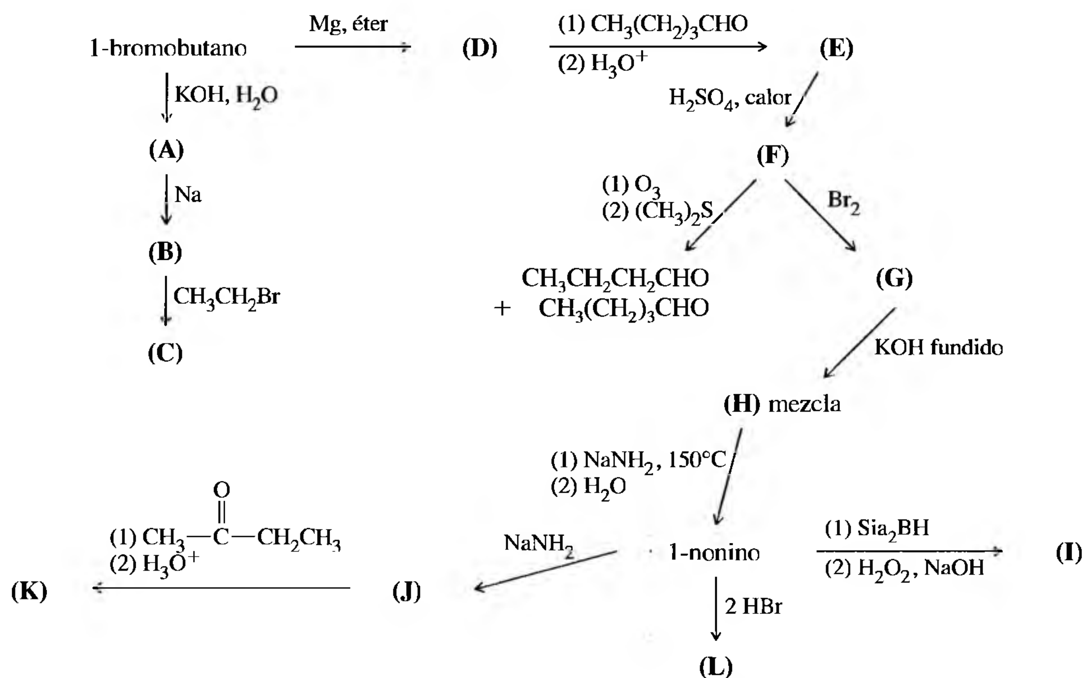
Proponga una estructura para el compuesto desconocido **(X)**. ¿Hay alguna incerteza en la estructura propuesta?

9.39 Cuando el compuesto **(Z)** se trata con un complejo de amoníaco y plata, se forma un precipitado blanco. Cuando el compuesto **(Z)** se trata con ozono, seguido de sulfuro de dimetilo, y se lava con agua, se forma ácido fórmico, ácido 3-oxobutanoico y hexanal.



Proponga una estructura para el compuesto **(Z)**. ¿Qué incerteza hay en la estructura propuesta?

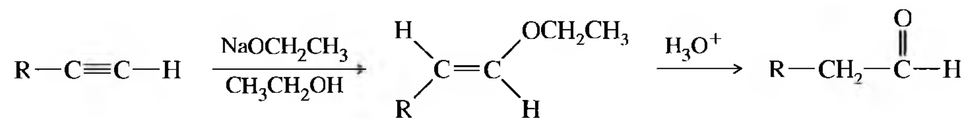
9.40 Proponga estructuras para los intermedios y productos, desde **(A)** hasta **(L)**.



***9.41** El siguiente intercambio de grupos funcionales es una forma útil de sintetizar aldehídos.



(a) ¿Qué reactivos se han utilizado en este capítulo para esta transformación? Ponga un ejemplo para ilustrar este método.
(b) Este intercambio de grupos funcionales también se puede realizar utilizando la secuencia siguiente:

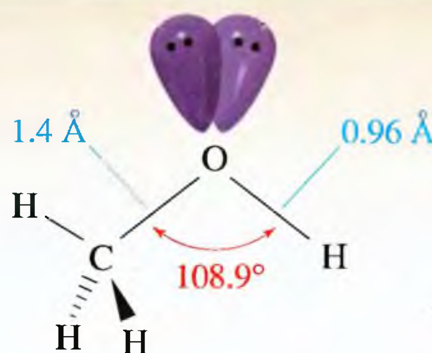


Proponga mecanismos para estos pasos.
(c) Explique por qué se añade más fácilmente un reactivo nucleofílico, como el etóxido, a un alquino que a un alqueno.

***9.42** Utilizando un reactivo inorgánico apropiado, explique cómo transformaría acetileno y bromuro de isobutilo en:
(a) *meso*-2,7-dimetil-4,5-octanodiol, $(CH_3)_2CHCH_2CH(OH)CH(OH)CH_2CH(CH_3)_2$
(b) (±)-2,7-2,7-dimetil-4,5-octanodiol

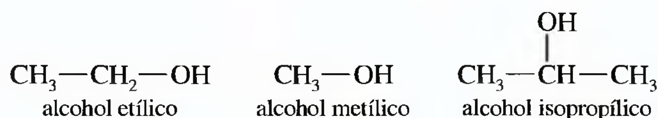
CAPÍTULO 10

Estructura y síntesis de alcoholes



10.1 Introducción

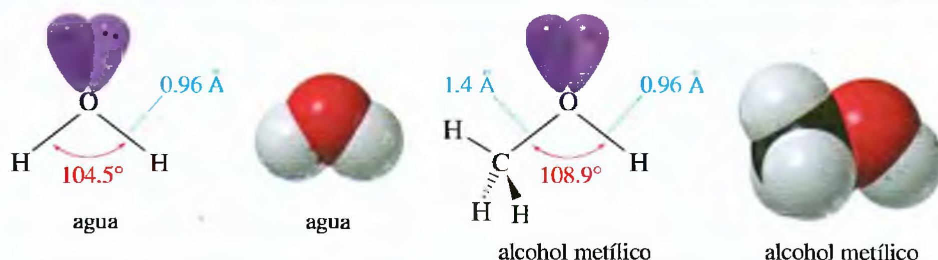
Los **alcoholes** son compuestos orgánicos que contienen grupos hidroxilo (—OH.) Son compuestos muy frecuentes en la naturaleza, y útiles en la industria y en el hogar. La palabra *alcohol* es uno de los términos más antiguos de la química, deriva del término árabe *al-kuhl*. Originalmente significaba «el poder» y más tarde «la esencia». El alcohol etílico, destilado a partir del vino, fue considerado como «la esencia» del vino. El alcohol etílico (alcohol de uva) se encuentra en las bebidas alcohólicas, los cosméticos, y en tinturas y preparados farmacéuticos. El alcohol metílico (alcohol de madera) se utiliza como combustible y disolvente. El alcohol isopropílico se utiliza como antiséptico y desinfectante de la piel para pequeños cortes y cuando se ponen inyecciones.



Los alcoholes se sintetizan a partir de una gran variedad de métodos y el grupo hidroxilo se puede transformar en la mayoría del resto de grupos funcionales. Por estas razones, los alcoholes son intermedios sintéticos versátiles. En este capítulo se estudiarán las propiedades físicas de los alcoholes y se resumirán los métodos que se utilizan para sintetizarlos. En el Capítulo 11 («Reacciones de los alcoholes») se continuará el estudio del importante papel que juegan los alcoholes en la química orgánica como reactivos, disolventes e intermedios sintéticos.

10.2 Estructura y clasificación de los alcoholes

La estructura de un alcohol se parece a la estructura del agua, reemplazando uno de los átomos de hidrógeno del agua por un grupo alquilo. La Figura 10.1 compara las estructuras del agua y del metanol. Ambas tienen átomos de oxígeno con hibridación sp^3, pero el ángulo de enlace C—O—H en el metanol (108.9°) es considerablemente mayor que el ángulo de enlace H—O—H en el agua (104.5°), ya que el grupo metilo es mucho más



◀ **Figura 10.1**
Comparación de las estructuras del agua y del alcohol metílico.

voluminoso que un átomo de hidrógeno. El grupo metilo contrarresta la compresión del ángulo de enlace causada por el par de electrones no enlazantes del oxígeno. Las longitudes de enlace O—H son prácticamente las mismas en el agua y en el metanol (0.96 Å), pero la longitud del enlace C—O es considerablemente superior (1.4 Å), lo que refleja el mayor carácter covalente del oxígeno con el carbono que con el hidrógeno.

Una forma de organizar la familia de los alcoholes es clasificar cada alcohol de acuerdo con el tipo de átomo de carbono al que está enlazado el grupo —OH. Si este átomo de carbono es primario (enlazado a otro átomo de carbono), el compuesto es un **alcohol primario**. Un **alcohol secundario** tiene el grupo —OH enlazado a un átomo de carbono secundario y un **alcohol terciario** tiene el grupo —OH enlazado a un carbono terciario. Cuando se estudiaron los haluros de alquilo (Capítulo 6), se vio que los haluros primarios, secundarios y terciarios reaccionaban de distinta forma; lo mismo ocurre en el caso de los alcoholes. Se estudiará en qué son similares estas clases de alcoholes y en qué condiciones reaccionan de forma diferente. La Figura 10.2 muestra ejemplos de alcoholes primarios, secundarios y terciarios.

Los compuestos que tienen un grupo hidroxilo enlazado directamente a un anillo aromático se denominan **fenoles**. Los fenoles tienen muchas propiedades similares a las de los alcoholes, pero algunas propiedades derivan de su carácter aromático. En este capítulo, se considerarán aquellas propiedades de los fenoles que son similares a las de los alcoholes y se destacarán algunas de las diferencias. En el Capítulo 16, se considerará el carácter aromático de los fenoles y las reacciones debidas a esta aromaticidad.

Tipo	*Estructura*	*Ejemplos*		
alcohol primario	R—C(H)(H)—OH	CH_3CH_2—OH etanol	$CH_3CH(CH_3)CH_2$—OH 2-metil-1-propanol	C_6H_5—CH_2—OH alcohol bencílico
alcohol secundario	R—C(R′)(H)—OH	CH_3—CH(OH)—CH_2—CH_3 2-butanol	ciclohexanol	colesterol
alcohol terciario	R—C(R′)(R″)—OH	CH_3—C(CH_3)(CH_3)—OH 2-metil-2-propanol	Ph—C(Ph)(Ph)—OH trifenilmetanol	1-metilciclopentanol
fenoles	C_6H_5—OH	fenol	3-metilfenol	hidroquinona

▲ Figura 10.2
Los alcoholes se clasifican de acuerdo con el tipo de átomo de carbono (primario, secundario o terciario) al que va enlazado el grupo hidroxilo. Los fenoles tienen un grupo hidroxilo enlazado a un átomo de carbono de un anillo bencénico.

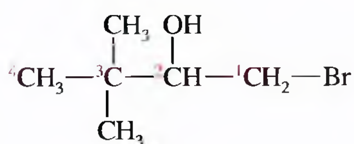
10.3 Nomenclatura de los alcoholes y fenoles

10.3A Nomenclatura IUPAC (nomenclatura «alcanol»)

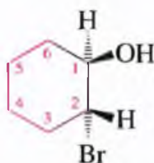
El sistema IUPAC proporciona una nomenclatura determinada para los alcoholes, basada en reglas similares a las de otras clases de compuestos. En general, los nombres utilizan el sufijo *–ol*, junto con un número que indica la localización del grupo hidroxilo. A continuación se resumen las reglas de nomenclatura de alcoholes en los tres pasos siguientes:

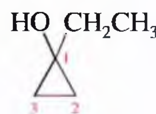
1. Se nombra la cadena más larga de carbonos que contiene al átomo de carbono que va enlazado al grupo —OH. Se elimina la letra *–o* de la terminación del alcano y se añade el sufijo *–ol* para obtener el nombre base.
2. Se nombra la cadena de carbonos más larga comenzando por el extremo más próximo al grupo hidroxilo y se utiliza el número adecuado para indicar la posición del grupo —OH. El grupo hidroxilo tiene preferencia sobre los dobles o triples enlaces.
3. Se nombran todos los sustituyentes precedidos de los números de los carbonos sobre los que están localizados, como se hace en el caso de los alcanos o alquenos.

En el ejemplo siguiente, la cadena de carbonos más larga tiene cuatro carbonos, por lo que el nombre base es *butanol*. El grupo —OH se encuentra en el segundo átomo de carbono, por lo que es el 2-butanol. El nombre completo, siguiendo las reglas de la IUPAC es 1-bromo-3,3-dimetil-2-butanol. Si se tienen en cuenta las nuevas reglas de la IUPAC sobre la colocación de los números localizadores, el nombre sería 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ol.



Los alcoholes cíclicos se nombran utilizando el prefijo *ciclo–*. Al carbono sobre el que esté el grupo hidroxilo se le da el número 1 (C1).

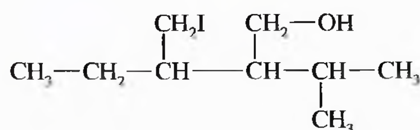




nomenclatura IUPAC: *trans*-2-bromociclohexanol — 1-etilciclopropanol
nueva nomenclatura IUPAC: *trans*-2-bromociclohexan-1-ol — 1-etilciclopropan-1-ol

PROBLEMA RESUELTO 10.1

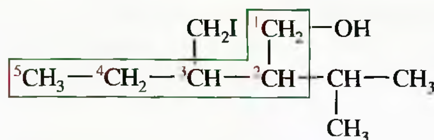
Diga el nombre sistemático (IUPAC) del siguiente alcohol:



SOLUCIÓN

La cadena más larga contiene seis átomos de carbono, pero no contiene el carbono enlazado al grupo hidroxilo. La cadena más larga que contiene al carbono enlazado al grupo —OH es la que

se indica con un recuadro verde, y consta de cinco átomos de carbono. La cadena se numera de derecha a izquierda para que al átomo de carbono que va enlazado al grupo hidroxilo le corresponda el número más bajo.

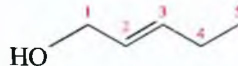


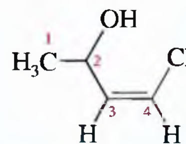
El nombre correcto para este compuesto es 3-(yodometil)-2-isopropilpentan-1-ol.

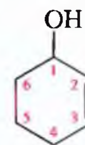
Grupos principales (prioridad decreciente)

ácidos
ésteres
aldehídos
cetonas
alcoholes
aminas
alquenos
alquinos
alcanos
éteres
haluros

Cuando se nombran los alcoholes que contienen dobles y triples enlaces, el sufijo *–ol* se utiliza después del nombre del alqueno o del alquino. El grupo funcional de un alcohol tiene preferencia sobre los dobles o los triples enlaces, por lo que la cadena se numera de forma que al carbono al que va enlazado el grupo hidroxilo le corresponda el número más bajo posible. La posición del grupo —OH se indica poniendo el número delante del sufijo *–ol*. Los números correspondientes a los enlaces múltiples se colocaban delante del nombre, pero en la revisión de la IUPAC de 1997 se los colocó al lado del sufijo *–eno* o *–ino* al que representaban. A continuación se muestra tanto la nomenclatura nueva de la IUPAC como la antigua.



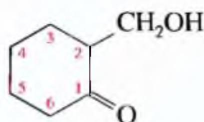




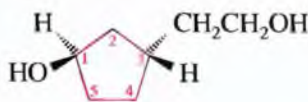
nomenclatura IUPAC:	*trans*-2-penten-1-ol	(Z)-4-cloro-3-buten-2-ol	2-ciclohexen-1-ol
nueva nomenclatura IUPAC:	*trans*-pent-2-en-1-ol	(Z)-4-clorobut-3-en-2-ol	ciclohex-2-en-1-ol

Arriba, a la izquierda, se encuentra una tabla parcial que muestra el orden de preferencia de los grupos funcionales, para poder asignar el nombre según la IUPAC. Dentro de la cubierta posterior se encuentra una tabla más completa, con el título «Resumen de La Nomenclatura de los Grupos Funcionales». En general, al grupo funcional con la prioridad más alta se le considera el *grupo principal* y al resto de los grupos se les trata como sustituyentes.

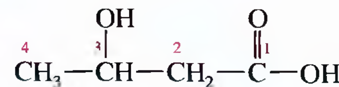
Al grupo funcional —OH, cuando actúa como sustituyente, se le nombra como **hidroxi**. Esto sucede cuando en una cadena hay un grupo funcional con prioridad más alta o cuando la cadena es muy complicada para nombrarla como un alcohol.



2-hidroximetilciclohexanona



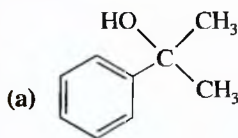
trans-3-(2-hidroxietil)ciclopentanol

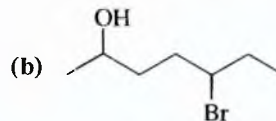


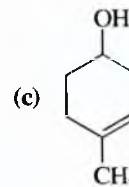
ácido 3-hidroxibutanoico

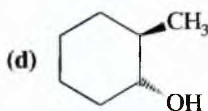
PROBLEMA 10.1

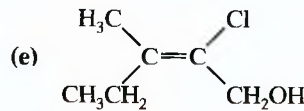
Dé los nombres, según las reglas de la IUPAC, de los alcoholes siguientes:

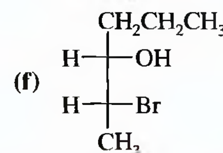
(a) 

(b) 

(c) 

(d) 

(e) 

(f) 

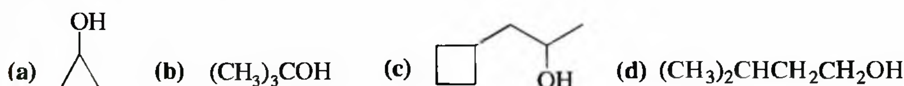
10.3B Nombres comunes de los alcoholes

El nombre común de un alcohol se obtiene con la palabra alcohol y el nombre común del grupo alquilo. Con este sistema se describe a un alcohol como una molécula de agua en la que se ha sustituido uno de los átomos de hidrógeno por un grupo alquilo. Si la estructura es compleja, la nomenclatura común sería muy complicada, por lo que en este caso se suele utilizar la nomenclatura de la IUPAC.

	$CH_3—OH$	$CH_3CH_2CH_2—OH$	$CH_3—CH(OH)—CH_3$	$H_2C{=}CH—CH_2—OH$
nombre común:	alcohol metílico	alcohol *n*-propílico	alcohol isopropílico	alcohol alílico
nomenclatura IUPAC:	metanol	1-propanol	2-propanol	2-propen-1-ol
	$CH_3CH_2CH_2CH_2—OH$	$CH_3—CH(OH)—CH_2CH_3$	$CH_3—C(CH_3)_2—OH$	$CH_3—CH(CH_3)—CH_2—OH$
nombre común:	alcohol *n*-butílico	alcohol *sec*-butílico	alcohol *terc*-butílico	alcohol isobutílico
nomenclatura IUPAC:	1-butanol	2-butanol	2-metil-2-propanol	2-metil-1-propanol

PROBLEMA 10.2

Escriba los nombres comunes y sistemáticos (según las reglas de la IUPAC) de cada uno de los siguientes alcoholes:



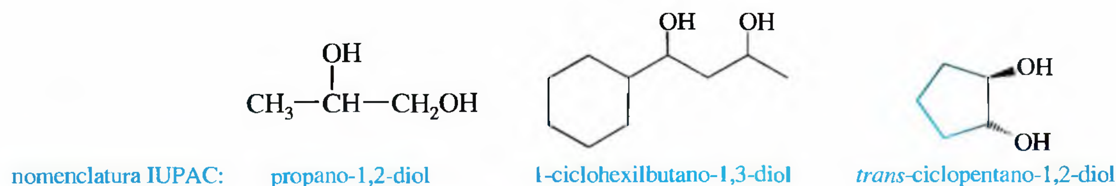
PROBLEMA 10.3

Para cada una de las siguientes fórmulas moleculares, represente todos los posibles alcoholes que tengan esa fórmula. Nombre, según las reglas de la IUPAC, cada uno de los alcoholes representados.

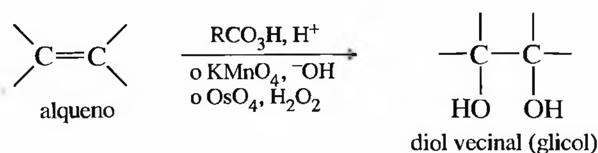


10.3C Nomenclatura de los dioles

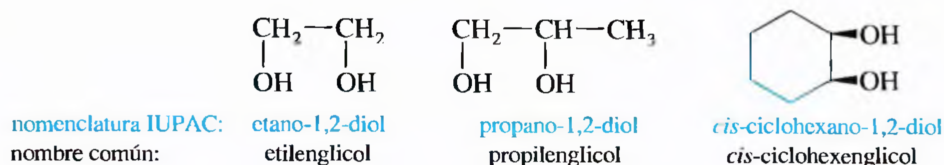
Los alcoholes que tienen dos grupos —OH se denominan **dioles** o **glicoles**. Se nombran igual que el resto de los alcoholes excepto en la utilización del sufijo *diol* y en que se necesitan dos números para localizar los dos grupos hidroxilo. Para nombrar los dioles es preferible utilizar la nomenclatura de la IUPAC.



El término *glicol* generalmente significa 1,2-diol o **diol vecinal**, con sus dos grupos hidroxilo en átomos de carbono adyacentes. Los glicoles generalmente se sintetizan por hidroxilación de alquenos, utilizando perácidos, tetraóxido de osmio o permanganato de potasio (Sección 8.14).



Esta síntesis de glicoles queda reflejada en sus nombres comunes. El glicol se nombra a partir del alqueno con el que ha sido sintetizado:

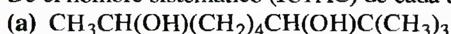


Los nombres comunes de los glicoles pueden llegar a ser confusos porque la partícula *en* del nombre, que se refiere a un radical divalente (ej., $—CH_2CH_2—$, etilen), se puede confundir con la partícula *en* que indica la presencia de un doble enlace de un alqueno, y el glicol no contiene un doble enlace. Generalmente se utilizará la nomenclatura IUPAC «diol» para nombrar los glicoles; sin embargo, se ha de saber que los nombres «etilenglicol» (anticongelante utilizado en los coches) y «propilenglicol» (utilizado en medicamentos y alimentos) se aceptan universalmente.

PROBLEMA 10.4

Dé el nombre sistemático (IUPAC) de cada uno de los siguientes dioles:

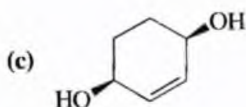
(a) $CH_3CH(OH)(CH_2)_4CH(OH)C(CH_3)_3$



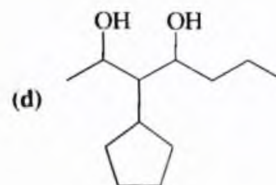
(b) $HO—(CH_2)_8—OH$



(c)



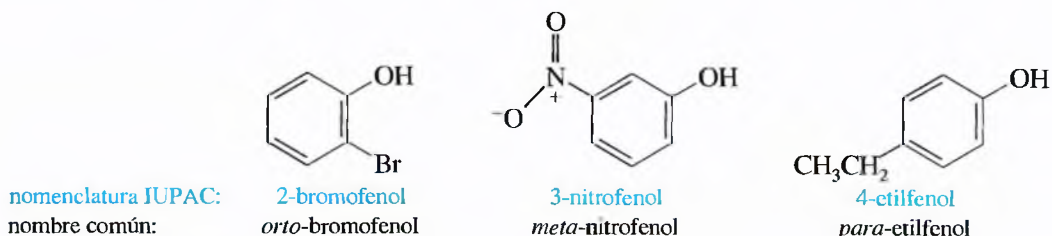
(d)



> Al fenol se le dio el nombre común de «ácido carbólico» porque originalmente fue aislado a partir de la fracción ácida del alquitrán del carbón. El fenol es más ácido que el agua y es altamente corrosivo para la piel.

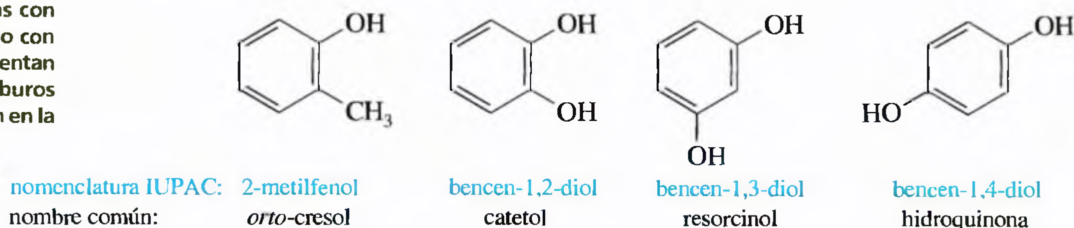
10.3D Nomenclatura de los fenoles

Como la estructura de un fenol incluye un anillo bencénico, con frecuencia se utilizan los términos *orto* (1,2-disustituido), *meta* (1,3-disustituido) y *para* (1,4-disustituido) en los nombres comunes. Los ejemplos siguientes ilustran la nomenclatura sistemática y los nombres comunes de algunos fenoles sencillos.



> Las bacterias del suelo convierten muchos compuestos aromáticos en catecol, después rompen el anillo y posteriormente degradan los productos a dióxido de carbono y agua. El suelo que hay alrededor de las carreteras con frecuencia está enriquecido con estas bacterias, que se alimentan de los restos de hidrocarburos que los vehículos depositan en la carretera.

Los metilfenoles se conocen como *cresoles*, mientras que los benzodioles tienen nombres basados en su utilización y recursos históricos antes que en su estructura. En los compuestos fenólicos generalmente se utiliza la nomenclatura sistemática.

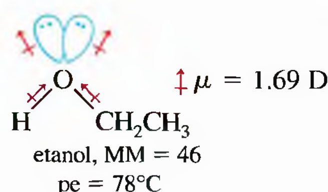


10.4 Propiedades físicas de los alcoholes

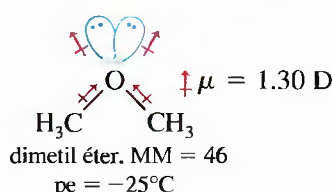
La mayoría de los alcoholes comunes, por encima de 11 o 12 átomos de carbono, son líquidos a temperatura ambiente. El metanol y el etanol son líquidos volátiles con olores afrutados característicos. Los alcoholes de mayor número de carbonos (desde los butanoles hasta los decanoles) son viscosos y algunos de los isómeros más ramificados son sólidos a temperatura ambiente. Estos últimos alcoholes son más densos pero también tienen olores afrutados. El 1-propanol y el 2-propanol tienen una viscosidad apreciable y un olor característico. La Tabla 10.1 recoge las propiedades físicas de alguno de los alcoholes más comunes.

10.4A Puntos de ebullición de los alcoholes

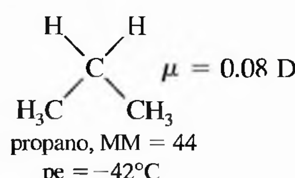
Como casi siempre se utilizan alcoholes líquidos, uno se olvida de lo sorprendente que es que el alcohol de masa molecular más baja sea líquido. Por ejemplo, el alcohol etílico y el propano tienen masas moleculares parecidas pero sus puntos de ebullición difieren alrededor de 120°C; el dimetil éter tiene un punto de ebullición intermedio.



etanol, MM = 46
pe = 78°C



dimetil éter. MM = 46
pe = −25°C



μ = 0.08 D
propano, MM = 44
pe = −42°C

MM = masa molecular

Esta gran diferencia en los puntos de ebullición sugiere que las moléculas de etanol se atraen entre sí con mucha más fuerza que las moléculas de propano. De esto son responsables dos fuerzas intermoleculares: el enlace de hidrógeno y las atracciones dipolo-dipolo (Sección 2.10).

El enlace de hidrógeno es la atracción intermolecular más importante responsable del alto punto de ebullición del etanol. El hidrógeno del grupo hidroxilo del etanol está fuertemente polarizado debido a su enlace con el oxígeno y forma un enlace de hidrógeno con un par de electrones no enlazantes del átomo de oxígeno de otra molécula de alcohol (Sección 2.10C). Los éteres tienen dos grupos alquilo enlazados a un átomo de oxígeno, por lo que no tienen átomos de hidrógeno activos del tipo O—H, capaces de formar enlaces de

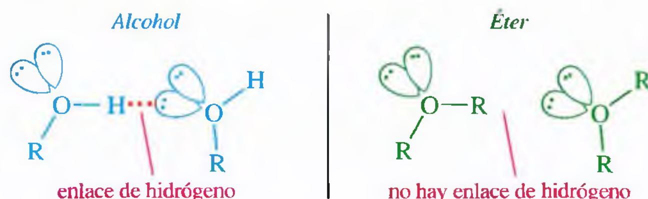
TABLA 10.1 Propiedades físicas de algunos alcoholes

Nomenclatura IUPAC	Nombre común	Fórmula	Pf(°C)	Pe(°C)	Densidad
metanol	alcohol metílico	CH_3OH	−97	65	0.79
etanol	alcohol etílico	CH_3CH_2OH	−114	78	0.79
1-propanol	alohol *n*-propílico	$CH_3CH_2CH_2OH$	−126	97	0.80
2-propanol	alcohol isopropílico	$(CH_3)_2CHOH$	−89	82	0.79
1-butanol	alochol *n*-butílico	$CH_3(CH_2)_3OH$	−90	118	0.81
2-butanol	alcohol *sec*-butílico	$CH_3CH(OH)CH_2CH_3$	−114	100	0.81
2-metil-1-propanol	alcohol isobutílico	$(CH_3)_2CHCH_2OH$	−108	108	0.80
2-metil-2-propanol	alcohol *terc*-butílico	$(CH_3)_3COH$	25	83	0.79
1-pentanol	alcohol *n*-pentílico	$CH_3(CH_2)_4OH$	−79	138	0.82
3-metil-1-butanol	alcohol isopentílico	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2OH$	−117	132	0.81
2,2-dimetil-1-propanol	alcohol neopentílico	$(CH_3)_3CCH_2OH$	52	113	0.81
ciclopentanol	alcohol ciclopentílico	*ciclo*-C_5H_9OH	−19	141	0.95
1-hexanol	*n*-hexanol	$CH_3(CH_2)_5OH$	−52	156	0.82
ciclohexanol	alcohol ciclohexílico	*ciclo*-$C_6H_{11}OH$	25	162	0.96
1-heptanol	alcohol *n*-heptílico	$CH_3(CH_2)_6OH$	−34	176	0.82
1-octanol	alcohol *n*-octílico	$CH_3(CH_2)_7OH$	−16	194	0.83
1-nonanol	alcohol *n*-nonílico	$CH_3(CH_2)_8OH$	−6	214	0.83
1-decanol	alcohol *n*-decílico	$CH_3(CH_2)_9OH$	6	233	0.83
2-propen-1-ol	alcohol alílico	$H_2C{=}CH{-}CH_2OH$	−129	97	0.86
fenilmetanol	alcohol bencílico	$Ph{-}CH_2OH$	−15	205	1.05
difenilmetanol	difenilcarbinol	Ph_2CHOH	69	298	
trifenilmetanol	trifenilcarbinol	Ph_3COH	162	380	1.20
1,2-etanodiol	etilenglicol	$HOCH_2CH_2OH$	−13	198	1.12
1,2-propanodiol	propilenglicol	$CH_3CH(OH)CH_2OH$	−59	188	1.04
1,2,3-propanotriol	glicerol	$HOCH_2CH(OH)CH_2OH$	18	290	1.26

hidrógeno. Los enlaces de hidrógeno tienen una energía de enlace de aproximadamente 5 kcal (21 kJ) por mol menor que la de los enlaces covalentes (entre 70 y 110 kcal), pero mucho mayor que la de las atracciones dipolo-dipolo.

Las atracciones dipolo-dipolo también contribuyen a que los puntos de ebullición de los alcoholes y de los éteres sean relativamente altos. Los enlaces polarizados C—O y H—O, y los electrones no enlazantes hacen que el etanol tenga un momento dipolar de 1.69 D, comparado con el momento dipolar del propano que sólo es de 0.08 D. En el etanol líquido, los extremos positivo y negativo de estos dipolos alineados producen interacciones atractivas.

Se puede observar los efectos del enlace de hidrógeno y de las atracciones dipolo-dipolo comparando el etanol con el dimetil éter. Igual que el etanol, el dimetil éter tiene un momento dipolar grande (1.30 D), pero el dimetil éter no puede tener enlaces de hidrógeno porque no tiene hidrógenos enlazados al oxígeno (—O—H).



El punto de ebullición del dimetil éter es de −25°C, 17° más alto que el del propano, pero 103° más bajo que el del etanol. Los enlaces de hidrógeno son claramente mucho más fuertes que las atracciones intermoleculares dipolo-dipolo.

10.4B Solubilidad de los alcoholes

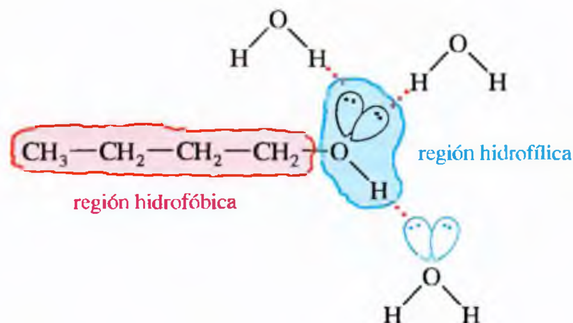
El agua y los alcoholes tienen propiedades similares porque contienen grupos hidroxilo que pueden formar enlaces de hidrógeno. Los alcoholes forman enlaces de hidrógeno con el agua y varios de los alcoholes de masa molecular más baja son **miscibles** (solubles en cualquier proporción) con el agua. De forma similar, los alcoholes son mucho mejores disolventes que los hidrocarburos para las sustancias polares. Se pueden disolver cantidades apreciables de compuestos iónicos, como el cloruro de sodio, en algunos de los alcoholes de menor masa molecular. Se dice que el grupo hidroxilo es **hidrofílico**, porque tiene afinidad por el agua y por otras sustancias polares.

El grupo alquilo del alcohol es **hidrofóbico** (no tiene afinidad por el agua), porque se comporta como un alcano: no participa en los enlaces de hidrógeno ni en las atracciones dipolo-dipolo de un disolvente polar como el agua. El grupo alquilo hace que el alcohol sea menos hidrofílico y es el responsable de la solubilidad de los alcoholes en disolventes orgánicos no polares. Como resultado, muchos alcoholes son miscibles en un amplio margen de disolventes orgánicos no polares.

La Tabla 10.2 recoge la solubilidad de algunos de los alcoholes más sencillos en agua. La solubilidad en agua disminuye a medida que el grupo alquilo aumenta de tamaño. Los alcoholes con grupos alquilo de uno, dos o tres átomos de carbono son miscibles con el agua. Un grupo alquilo de cuatro átomos de carbono es lo suficientemente grande para que alguno de sus isómeros no sea miscible con el agua, a pesar de que el alcohol *terc*-butílico, con una forma esférica compacta, es miscible. El fenol, a pesar de que tiene seis carbonos, es soluble en agua debido a su forma molecular compacta y a los enlaces de hidrógeno especialmente fuertes que se forman entre los grupos —OH fenólicos y las moléculas de agua.

TABLA 10.2 Solubilidad de alcoholes en agua (a 25°C)

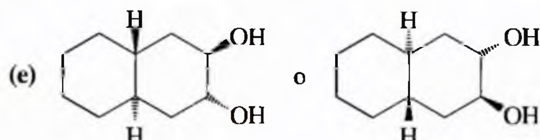
Alcohol	Solubilidad en agua
metílico	miscible
etílico	miscible
n-propílico	miscible
t-butílico	miscible
isobutílico	10.0%
n-butílico	9.1%
n-pentílico	2.7%
ciclohexílico	3.6%
n-hexílico	0.6%
fenol	9.3%
hexano-1,6-diol	miscible



PROBLEMA 10.5

Prediga qué miembro de cada par de alcoholes será más soluble en agua. Explique las razones de sus respuestas.

(a) 1-hexanol o ciclohexanol
(b) 1-heptanol o 4-metilfenol
(c) 3-etil-3-hexanol o 2-octanol
(d) 2-hexanol o ciclohexeno-1,4-diol
(e)



PROBLEMA 10.6

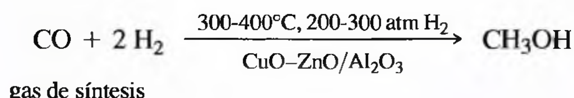
La dimetilamina, $(CH_3)_2NH$, tiene una masa molecular de 45 y un punto de ebullición de 7.4°C. La trimetilamina, $(CH_3)_3N$, tiene una masa molecular más alta (59) pero un punto de ebullición más bajo (3.5°C). Explique esta aparente discrepancia.

10.5 Importancia comercial de los alcoholes

10.5A Metanol

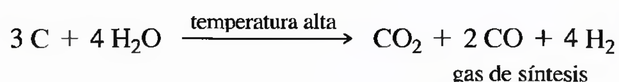
El metanol (alcohol metílico) inicialmente se producía por destilación destructiva de la madera (astillada) en ausencia de aire, por lo que también se le conoce como **alcohol de madera**. Durante la Ley Seca Americana (1919-1933), cuando la fabricación de bebidas alcohólicas estaba prohibida, se utilizaba cualquier tipo de alcohol, incluido el metanol, para mezclarlo con las bebidas. Como el metanol es mucho más tóxico que el etanol, esta práctica produjo muchos casos de ceguera o muerte entre los consumidores de estas bebidas alcohólicas.

Actualmente, la mayor parte del metanol se sintetiza mediante una reacción catalítica de monóxido de carbono con hidrógeno. Esta reacción utiliza altas temperaturas y presiones, y requiere reactores industriales grandes y complejos.



$$\underset{\text{gas de síntesis}}{CO + 2\,H_2} \xrightarrow[\text{CuO–ZnO/Al}_2\text{O}_3]{300\text{-}400°\text{C, } 200\text{-}300 \text{ atm H}_2} CH_3OH$$

El *gas de síntesis* es una mezcla de monóxido de carbono e hidrógeno; se puede generar por calentamiento parcial de carbón en presencia de agua. La regulación cuidadosa de la cantidad de agua añadida permite la producción de gas de síntesis con la relación correcta entre el monóxido de carbono y el hidrógeno.



$$3\,C + 4\,H_2O \xrightarrow{\text{temperatura alta}} \underset{\text{gas de síntesis}}{CO_2 + 2\,CO + 4\,H_2}$$

El metanol es uno de los disolventes industriales más comunes; es barato, menos tóxico que los disolventes halogenados, y disuelve a una gran variedad de sustancias polares y no polares. El metanol también es una sustancia de partida para la obtención de una amplia variedad de éteres metílicos, ésteres metílicos y otros compuestos que se utilizan como disolventes, combustibles, y precursores o componentes en formulaciones de plásticos, medicamentos y otros productos industriales.

El metanol es un buen combustible para los motores de combustión interna. Desde 1965, todos los coches que participan en Indianápolis 500 utilizan motores propulsados por metanol; el cambio de gasolina a metanol se debió al gran fuego que se produjo tras un choque en 1964. El metanol es menos inflamable que la gasolina y el agua es efectiva contra los fuegos producidos por metanol, ya que se mezcla con él y los diluye. Como cualquier combustible alternativo, la utilización de metanol tiene sus ventajas y sus desventajas; tiene un alto índice de octano, las emisiones son poco contaminantes y su inflamabilidad es más baja, pero su contenido energético es menor (ΔH de combustión por gramo más baja), requiriendo 1.7 g de metanol para producir la misma energía que con 1 g de gasolina.



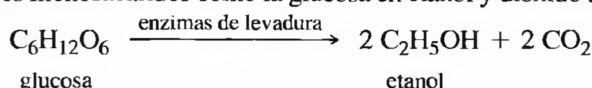
La experiencia de Indianápolis ha demostrado que el metanol (derivado del carbón) es un excelente combustible para los motores de automoción.

Debido a sus excelentes propiedades como disolvente, el metanol ataca las juntas, los elementos de sellado y las piezas de plástico del sistema de alimentación del combustible en los motores; por otra parte, su tendencia a quemar con una llama casi imperceptible puede hacer que los fuegos de metanol sean peligrosos por no ser detectados.

10.5B Etanol

El descubrimiento prehistórico del etanol probablemente se produjo al consumir fruta estropeada (fermentada), y observar que tenía un efecto tóxico y estimulante en algunos casos. Este descubrimiento presumiblemente condujo a una fermentación intencionada de zumos de frutas. El vino, que posiblemente se introdujo de esta manera, pudo con el tiempo ser convenientemente almacenado (en un contenedor sellado) sin peligro de descomposición y ser consumido como bebida.

El etanol se puede obtener por la fermentación de azúcares y almidón contenidos en diferentes productos vegetales, por lo que se le conoce como **alcohol de grano, de semilla** o **de vino.** Cuando se calienta el grano en agua y se le añade cebada germinada, conocida como *malta* (que contiene glicosidasas), los polisacáridos como el almidón se hidrolizan y convierten en monosacáridos. Se añade entonces levadura de cerveza y la solución se deja fermentar, transformándose los monosacáridos como la glucosa en etanol y dióxido de carbono.



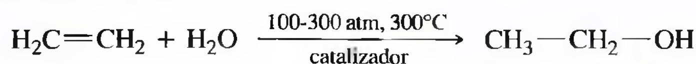
$$\underset{\text{glucosa}}{C_6H_{12}O_6} \xrightarrow{\text{enzimas de levadura}} \underset{\text{etanol}}{2\ C_2H_5OH} + 2\ CO_2$$

La solución alcohólica que se obtiene a partir de la fermentación sólo contiene entre el 12 y el 15% de alcohol, debido a que las células de la levadura no pueden sobrevivir a concentraciones de alcohol más altas. La destilación aumenta la concentración de alcohol hasta un 40-50% para los licores «fuertes». La destilación de soluciones alcohol-agua no puede aumentar la concentración de etanol por encima del 95%, ya que la solución que contiene un 95% de etanol y un 5% de agua tiene un punto de ebullición inferior (78.15°C) al del agua pura (100°C) y al del etanol (78.3°C). Esta mezcla de líquidos que codestilan y que tiene un punto de ebullición más bajo que cualquiera de sus componentes se conoce como **azeótropo.**

Tanto el etanol como el 2-propanol son buenos antisépticos tópicos. El etanol también es un ingrediente de los colutorios. Estos alcoholes matan los microorganismos de la superficie de la piel y de la boca, pero su toxicidad es baja y no mata las células de la piel o los tejidos de la boca.

El 95% del alcohol producido por destilación se utiliza como disolvente y como reactivo cuando las trazas de agua no afectan a la reacción. Cuando se necesita **alcohol absoluto** (100% de etanol), el azeótropo del 95% se pasa a través de un agente deshidratante como el óxido de calcio anhidro (CaO), que elimina el 5% de agua sobrante.

Desde la Segunda Guerra Mundial, la mayor parte del etanol se sintetiza directamente mediante la reacción catalítica en fase gaseosa de etileno con agua a alta temperatura y alta presión. Este proceso utiliza catalizadores como el P_2O_5, óxido de tungsteno o varios tipos de cerámica especialmente tratada.



$$H_2C{=}CH_2 + H_2O \xrightarrow[\text{catalizador}]{\text{100-300 atm, 300°C}} CH_3{-}CH_2{-}OH$$

Igual que el metanol, el etanol es un disolvente excelente, de baja toxicidad y barato de producir. Desgraciadamente, los impuestos de las bebidas alcohólicas hacen que el etanol sea relativamente caro. Es posible utilizar alcohol libre de impuestos, pero requiere la compra de una licencia especial. El **alcohol desnaturalizado** es etanol que contiene impurezas que lo hacen no apto para el consumo; está libre de impuestos, pero las impurezas (metanol, metil isobutil cetona, queroseno, bitrex, etc.) hacen que no sea útil para muchas de sus aplicaciones en el laboratorio.

Igual que el metanol, el etanol es un buen combustible para los motores, con ventajas y desventajas parecidas a las del metanol. Un carburador de coche tiene que ajustarse (para una mezcla etanol-aire), y utilizar juntas y sellos de materiales resistentes al alcohol, si el motor funciona con alcohol puro; sin embargo las soluciones de gasolina con aproximadamente un 10% de etanol («gasohol») funcionan bien, sin ningún tipo de ajuste.

RECORDATORIO

Todas las sustancias son tóxicas en grandes cantidades. La toxicidad es una cuestión de dosis.

Muchas personas creen que el alcohol no es tóxico y que el metanol es muy tóxico. De hecho, el metanol es aproximadamente dos veces más tóxico que el etanol: el límite de peligrosidad para los adultos es de unos 100 mL de metanol o 200 mL de etanol, aunque dosis menores de metanol pueden dañar el nervio óptico, produciendo ceguera. Mucha gente muere cada año por subestimar la toxicidad del etanol. En el laboratorio, uno no debe ingerir nunca ninguna cantidad de alcohol, y debe evitar su contacto con los ojos y las mucosas, aunque como químico sepa que es relativamente poco tóxico comparado con disolventes como el benceno o el cloroformo.

10.5C 2-Propanol

El 2-propanol (alcohol isopropílico) se obtiene por hidratación catalítica del propileno. Al alcohol isopropílico popularmente se le conoce como **alcohol de frotar** o de friegas (usado con preferencia al etanol para dar masajes), ya que tiene menor efecto secante sobre la piel, y está libre de impuestos y su circulación no está regulada. Cuando se toma oralmente es tan tóxico como el metanol, pero su uso en la piel es más seguro ya que no pasa a través de ella tan fácilmente como el metanol.

$$\underset{\text{propileno}}{CH_3—CH=CH_2} + H_2O \xrightarrow[\text{catalizador}]{\text{100-300 atm, 300°C}} \underset{\text{2-propanol}}{CH_3—\underset{\displaystyle OH}{CH}—CH_3}$$

10.6 Acidez de los alcoholes y fenoles

Al igual que el protón hidroxilo del agua, el protón hidroxilo de un alcohol es débilmente ácido. Una base fuerte puede extraer este protón hidroxilo para dar lugar a un ión **alcóxido.**

$$\underset{\text{alcohol}}{R—\ddot{O}—H} + B:^- \rightleftharpoons \underset{\text{ión alcóxido}}{R—\ddot{O}:^-} + B—H$$

Ejemplo

$$\underset{\text{etanol}}{CH_3CH_2—\ddot{O}—H} + B:^- \rightleftharpoons \underset{\text{ión etóxido}}{CH_3CH_2—\ddot{O}:^-} + B—H$$

La acidez de los alcoholes varía ampliamente, desde los alcoholes que tienen una acidez parecida a la del agua hasta algunos que son muchos menos ácidos. La constante de disociación ácida, K_a, de un alcohol viene definida por el equilibrio:

$$R—O—H + H_2O \overset{K_a}{\rightleftharpoons} R—O^- + H_3O^+$$

$$K_a = \frac{[H_3O^+][RO^-]}{[ROH]} \qquad pK_a = -\log(K_a)$$

La Tabla 10.3 compara las constantes de disociación ácida de algunos alcoholes con las del agua y las de otros ácidos.

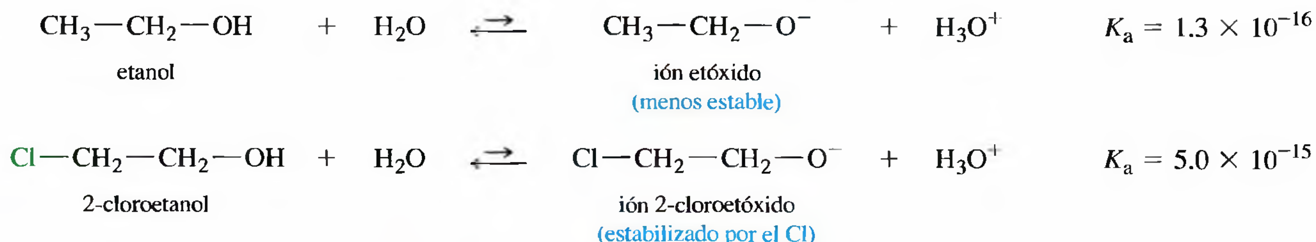
TABLA 10.3 Constantes de disolución ácida de los alcoholes representativos

Alcohol	Estructura	K_a	pK_a
metanol	$CH_3—OH$	3.2×10^{-16}	15.5
etanol	$CH_3CH_2—OH$	1.3×10^{-16}	15.9
2-cloroetanol	$Cl—CH_2CH_2—OH$	5.0×10^{-15}	14.3
2,2,2-tricloroetanol	$Cl_3C—CH_2—OH$	6.3×10^{-13}	12.2
alcohol isopropílico	$(CH_3)_2CH—OH$	3.2×10^{-17}	16.5
alcohol *terc*-butílico	$(CH_3)_3C—OH$	1.0×10^{-18}	18.0
ciclohexanol	$C_6H_{11}—OH$	1.0×10^{-18}	18.0
fenol	$C_6H_5—OH$	1.0×10^{-10}	10.0
Comparación con otros ácidos			
agua	H_2O	1.8×10^{-16}	15.7
ácido acético	CH_3COOH	1.6×10^{-5}	4.8
ácido clorhídrico	HCl	$1.6 \times 10^{+2}$	−2.2

10.6A Variación de la acidez

Las constantes de disociación ácida de los alcoholes varían según su estructura, desde aproximadamente 10^{-6} para el metanol hasta 10^{-18} para la mayoría de los alcoholes terciarios. La acidez decrece a medida que aumenta la sustitución en el grupo alquilo, debido a que en los grupos alquilo más sustituidos y más voluminosos está dificultada, por impedimento estérico, la solvatación del grupo hidroxilo del alcohol (responsable de la ruptura heterolítica del enlace O—H), lo que hace que el equilibrio de disociación se desplace hacia la izquierda.

La Tabla 10.3 muestra que la sustitución de un átomo de hidrógeno por un halógeno, atractor de electrones, aumenta la acidez de los alcoholes por efecto inductivo; por ejemplo, el 2-cloroetanol es más ácido que el etanol debido a que el átomo de cloro atrae electrones, lo que ayuda a estabilizar el ión 2-cloroetóxido.



PROBLEMA 10.7

Prediga qué miembro de cada par de alcoholes será más ácido. Explique su respuesta.
(a) metanol o alcohol *terc*-butílico **(b)** 1-cloroetanol o 2-cloroetanol
(c) 2-cloroetanol o 2,2-dicloroetanol

PROBLEMA 10.8

Sin mirar el problema anterior, coloque los siguientes compuestos por orden decreciente de acidez. Estos ejemplos representan diferentes tipos de compuestos que difieren ampliamente en su acidez.

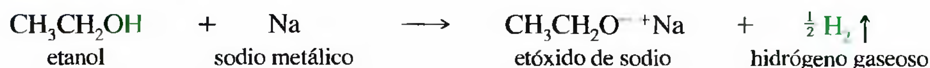
agua, etanol, 2-cloroetanol, alcohol *terc*-butílico, amoniaco, ácido sulfúrico, hexano

10.6B Formación de alcóxidos de sodio y de potasio

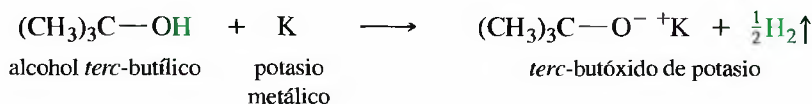
En el Capítulo 11 se verán muchas reacciones importantes de los iones alcóxido. Cuando se necesita un ión alcóxido en una síntesis, normalmente se suele obtener mediante la reacción de sodio o de potasio metálico con alcohol. Ésta es una reacción de oxidación-reducción, de forma que el metal es oxidado y el ión hidrógeno (protón) reducido para dar lugar a hidrógeno gaseoso, que burbujea en la solución, generándose el alcóxido de sodio o de potasio.



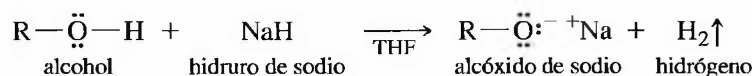
Ejemplo



Los alcoholes más ácidos, como el metanol y el etanol, reaccionan rápidamente con sodio para formar metóxido de sodio y etóxido de sodio. Los alcoholes secundarios, como el 2-propanol, reaccionan más lentamente. Los alcoholes terciarios, como el alcohol *terc*-butílico, reaccionan muy lentamente con el sodio. El potasio normalmente se suele utilizar con los alcoholes secundarios y terciarios debido a que es más reactivo que el sodio y la reacción se puede llevar a cabo en un intervalo de tiempo razonable.



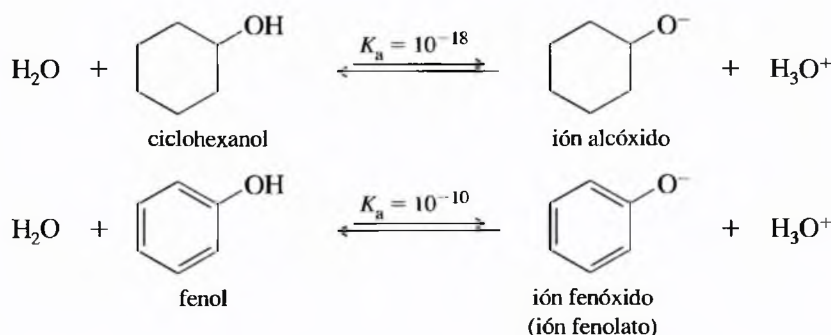
Algunos alcoholes reaccionan lentamente tanto con el sodio como con el potasio. En estos casos, una alternativa útil es el uso del hidruro de sodio en tetrahidrofurano (THF). El hidruro de sodio reacciona rápidamente para formar el alcóxido, incluso con compuestos que tienen dificultad para reaccionar.



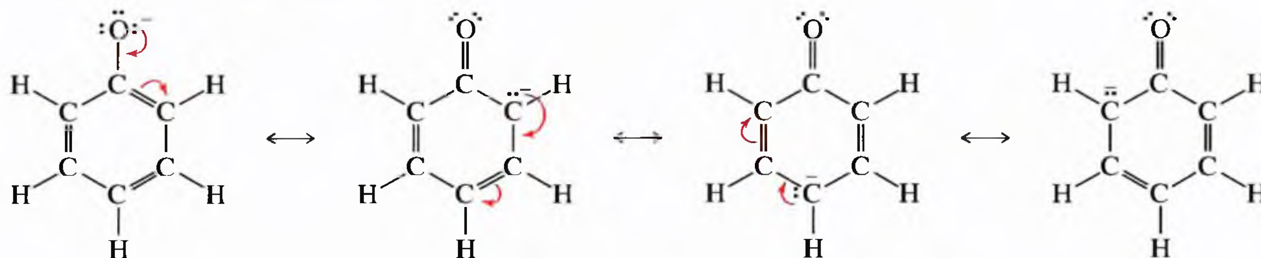
10.6C Acidez de los fenoles

Se podría esperar que el fenol tuviese la misma acidez que el ciclohexanol, ya que sus estructuras son similares. Esta predicción es errónea: el fenol es casi 10^8 veces más ácido que el ciclohexanol.

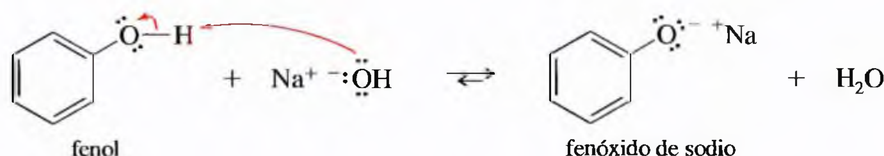
El famoso cirujano británico Joseph Lister (1827-1912) utilizaba soluciones de fenol diluidas para matar los gérmenes de las heridas. Descubrió que utilizando fenol como antiséptico en cirugía se reducía el índice de mortalidad causado por amputaciones en casi un 50%. Durante la década siguiente, esta técnica de Lister revolucionó el mundo de la cirugía.

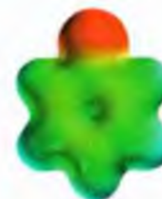


El ciclohexanol es un alcohol secundario típico, con una constante de disociación ácida característica. El fenol debe tener algo especial que le haga inusualmente ácido. El ión fenóxido es más estable que un ión alcóxido típico debido a que la carga negativa no sólo está localizada sobre el átomo de oxígeno sino que está deslocalizada entre el oxígeno y tres átomos de carbono del anillo bencénico.



Una gran parte de la carga negativa del híbrido de resonancia se encuentra en el átomo de oxígeno, ya que es el más electronegativo de los cuatro átomos que comparten la carga, pero la habilidad que tiene la carga negativa de deslocalizarse entre los cuatro átomos, en lugar de estar confinada en un solo átomo, hace que el ión sea más estable. La reacción del fenol con hidróxido de sodio es exotérmica y el siguiente equilibrio está desplazado a la derecha.




MPE del ión fenóxido

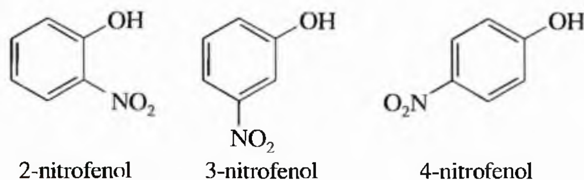
Los aniones fenóxido se obtienen añadiendo fenol a una solución acuosa de hidróxido de sodio o de hidróxido de potasio; no hace falta utilizar sodio o potasio metálico. El fenol era conocido como *ácido carbólico* debido a su facilidad para neutralizar las bases.

PROBLEMA 10.9

El grupo nitro (—NO_2) estabiliza una carga negativa de un átomo de carbono adyacente mediante resonancia:



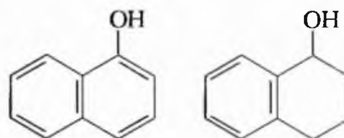
Dos de los siguientes nitrofenoles son mucho más ácidos que el fenol. El tercer compuesto es sólo ligeramente más ácido que el fenol. Utilice estructuras de resonancia de los iones fenóxido para explicar por qué dos de esos aniones son inusualmente estables.



El fenol se utiliza frecuentemente para separar el ADN celular de las proteínas, uno de los pasos que conduce a la clonación de un gen; sin embargo, el fenol es muy tóxico para las células y es absorbido rápidamente por la piel, por lo que debe ser manipulado con cuidado.

PROBLEMA 10.10

Los compuestos siguientes son sólo ligeramente solubles en agua, pero uno de ellos es muy soluble en solución acuosa diluida de hidróxido de sodio y el otro es ligeramente soluble en esta solución.



(a) Explique la diferencia de la solubilidad de estos compuestos en hidróxido de sodio diluido.
(b) Explique cómo se podría aprovechar esta diferencia para separar una mezcla de estos dos compuestos utilizando un embudo de decantación.

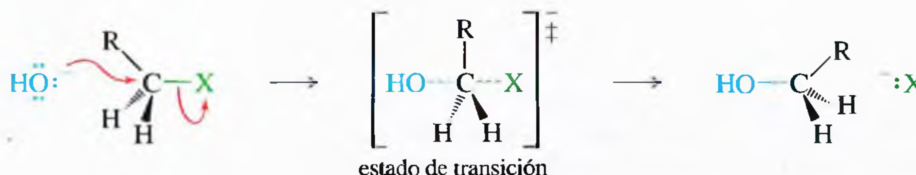
10.7 Síntesis de alcoholes: introducción y revisión

Una de las razones por la que los alcoholes son intermedios sintéticos importantes es porque se pueden sintetizar directamente a partir de una gran variedad de grupos funcionales. En los Capítulos 6 y 8 se explicó la conversión de los haluros de alquilo a alcoholes por sustitución y la conversión de alquenos en alcoholes por hidratación, hidroboración e hidroxilación. A continuación se resumen estas reacciones, con la referencia apropiada en el caso de que se necesite.

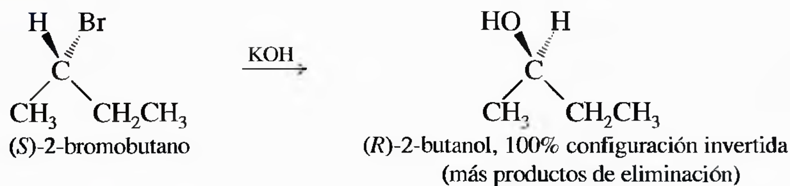
Después de esta revisión, se estudiará la síntesis de alcoholes mediante adiciones nucleofílicas a compuestos carbonílicos.

RESUMEN Síntesis previas de alcoholes

Sustitución nucleofílica en un haluro de alquilo (véase Capítulo 6)
Generalmente vía un mecanismo S_N2. Compite con la eliminación.



Ejemplo

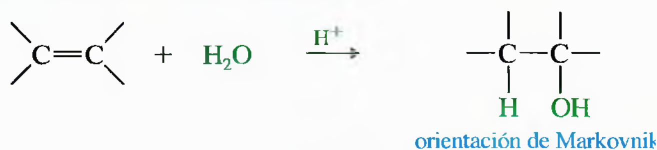


(*S*)-2-bromobutano

(*R*)-2-butanol, 100% configuración invertida (más productos de eliminación)

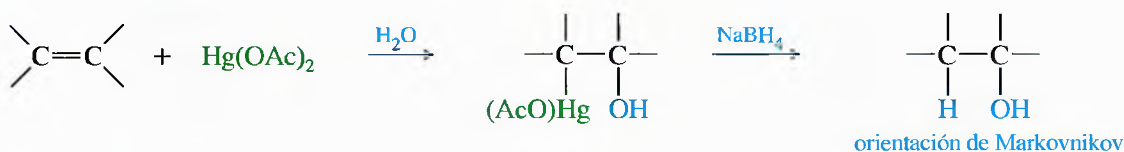
Síntesis de alcoholes a partir de alquenos (véase Capítulo 8)

1. Hidratación catalizada por ácidos (Sección 8.4)



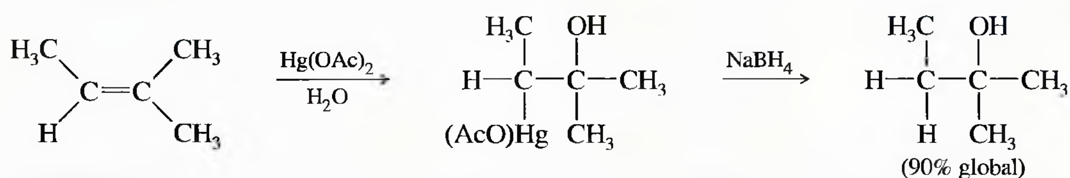
orientación de Markovnikov

2. Oximercuriación-desmercuriación (Sección 8.5)



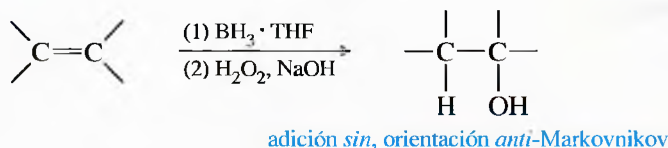
orientación de Markovnikov

Ejemplo



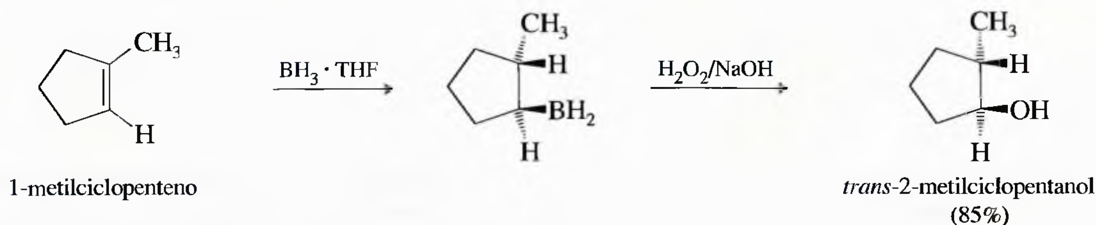
(90% global)

3. Hidroboración-oxidación (Sección 8.7)



adición *sin*, orientación *anti*-Markovnikov

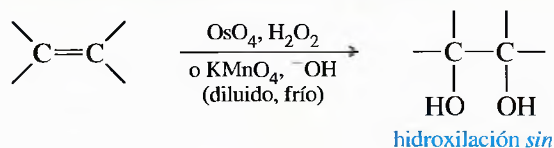
Ejemplo



1-metilciclopenteno

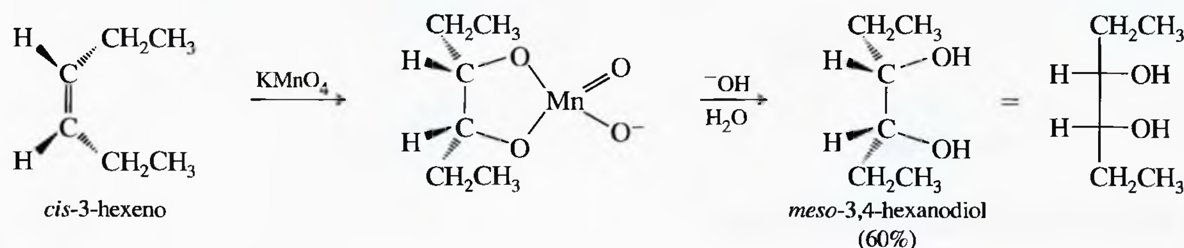
trans-2-metilciclopentanol (85%)

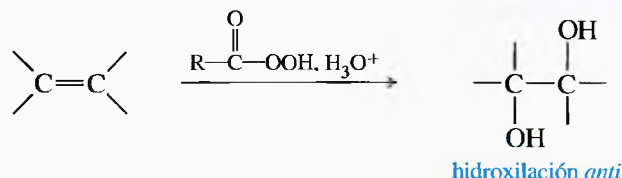
4. Hidroxilación: síntesis de 1,2-dioles a partir de alquenos (Secciones 8.13 y 8.14)



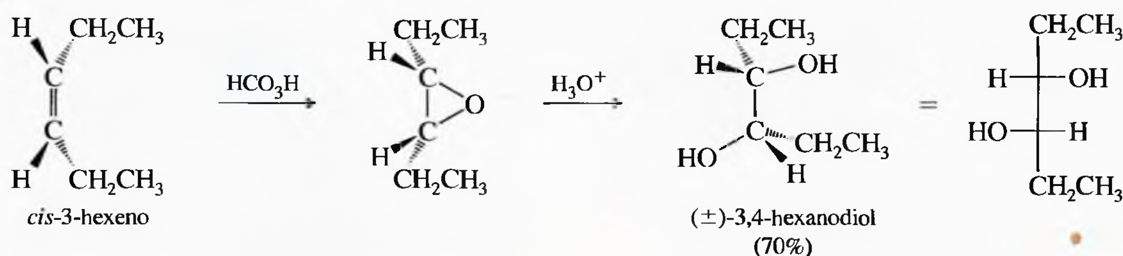
hidroxilación *sin*

Ejemplo





Ejemplo

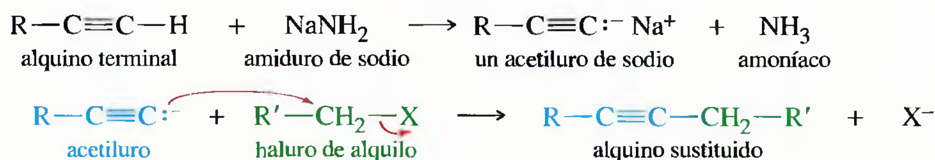


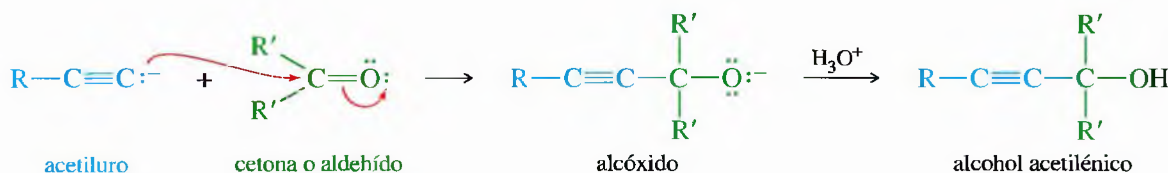
10.8 Reactivos organometálicos utilizados para la síntesis de alcoholes

Los **compuestos organometálicos** contienen enlaces covalentes entre átomos de carbono y átomos de metal. Los reactivos organometálicos son útiles porque tienen átomos de carbono nucleofílicos, en contraste con los átomos de carbono electrofílicos de los haluros de alquilo. La mayoría de los metales (M) son más electropositivos que el carbono, y el enlace C—M está polarizado con una carga positiva parcial en el metal y una carga negativa parcial en el carbono. La siguiente tabla periódica parcial muestra las electronegatividades de algunos metales que se utilizan en la obtención de compuestos organometálicos.

Electronegatividades				Enlace C—M
Li 1.0			C 2.5	$\overset{\delta^-}{C}$—$\overset{\delta^+}{Li}$
Na 0.9	Mg 1.3	Al 1.6		$\overset{\delta^-}{C}$—$\overset{\delta^+}{Mg}$
K 0.8				

Ya en la Sección 9.7 se habló de un tipo de compuesto organometálico con una carga negativa en el carbono: los acetiluros de sodio. Los alquinos terminales son ácidos débiles y se transforman en acetiluros de sodio tratándolos con una base muy fuerte, el amiduro de sodio. Estos acetiluros de sodio son buenos nucleófilos, reaccionan con los haluros de alquilo y con los compuestos carbonílicos para obtener enlaces carbono-carbono nuevos.

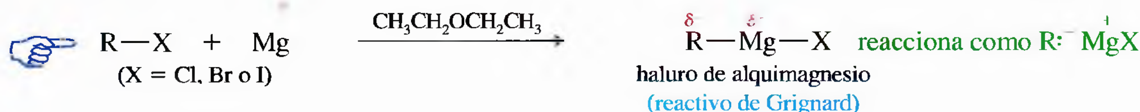




La mayoría de los grupos alquilo y alquenilo no son lo suficientemente ácidos como para ser desprotonados por amiduro de sodio, pero pueden ser transformados en reactivos de Grignard y reactivos organometálicos. Estos reactivos son muy útiles, ya que proporcionan uno de los mejores métodos para la formación de enlaces carbono-carbono.

10.8A Reactivos de Grignard

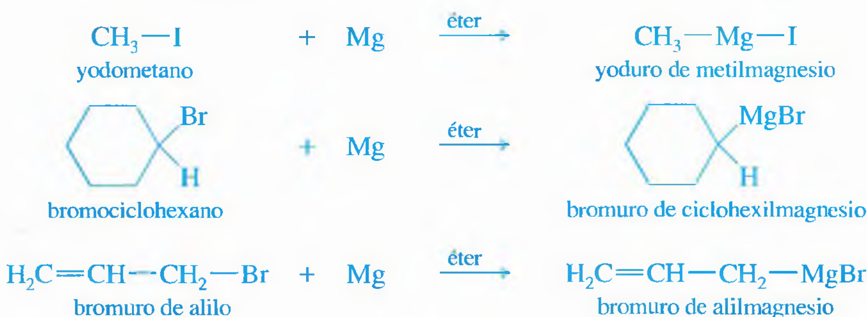
Los compuestos organometálicos de litio y magnesio son los que se utilizan con más frecuencia para la síntesis de alcoholes. Los haluros organomagnésicos, de fórmula general R—Mg—X, se conocen como compuestos organomagnesianos o **reactivos de Grignard** en honor al químico francés Víctor Grignard, que descubrió su utilidad en 1905 y recibió el Premio Nobel de química en 1912. Los reactivos de Grignard se obtienen a partir de la reacción de un haluro de alquilo con magnesio metálico. Esta reacción siempre se lleva a cabo en disolución con éter, el cual se necesita para solvatar y estabilizar el reactivo de Grignard cuando se forma. A pesar de escribir el reactivo de Grignard como R—Mg—X, la solución generalmente contiene dos, tres o cuatro de estas unidades asociadas con varias moléculas de disolvente. El dietil éter, CH_3CH_2—O—CH_2CH_3, es el disolvente más frecuente en estas reacciones, a pesar de que también se utilizan otros disolventes como el THF.



Los reactivos de Grignard se pueden obtener a partir de haluros de alquilo primarios, secundarios o terciarios, así como de haluros vinílicos y arílicos. Los yoduros de alquilo son los haluros más reactivos, seguidos de los bromuros y de los cloruros. Los fluoruros de alquilo normalmente no reaccionan.

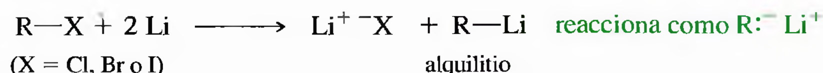


Las siguientes reacciones muestran la formación de algunos reactivos de Grignard.



10.8B Reactivos organolíticos

Al igual que el magnesio, el litio reacciona con los haluros de alquilo, haluros de vinilo y haluros de arilo para dar lugar a compuestos organometálicos. En esta reacción no es necesario el éter: los **reactivos organolíticos** se pueden obtener y utilizar en una amplia variedad de disolventes.



Ejemplos

$$CH_3CH_2CH_2CH_2—Br + 2\,Li \xrightarrow{\text{hexano}} CH_3CH_2CH_2CH_2—Li + LiBr$$

bromuro de *n*-butilo → *n*-butillitio

$$H_2C{=}CH—Cl + 2\,Li \xrightarrow{\text{pentano}} H_2C{=}CH—Li + LiCl$$

cloruro de vinilo → vinillitio

$$C_6H_5—Br + 2\,Li \xrightarrow{\text{éter}} C_6H_5—Li + LiBr$$

bromobenceno → fenillitio

MPE del CH_3Li

A la izquierda se muestra el mapa de potencial electrostático (MPE) del metillitio. El color azul (pobre en electrones) se debe a la carga positiva parcial del metal y el color rojo (rico en electrones) se debe a la carga negativa parcial del grupo alquilo.

PROBLEMA 10.11

¿Cuáles de los siguientes compuestos son buenos disolventes en las reacciones de Grignard?

(a) *n*-hexano
(b) $CH_3—O—CH_3$
(c) $CHCl_3$
(d) ciclohexano
(e) benceno
(f) $CH_3OCH_2CH_2OCH_3$
(g) THF (tetrahidrofurano)
(h) 1,4-dioxano

PROBLEMA 10.12

Prediga los productos de las siguientes reacciones:

(a) $CH_3CH_2Br + Mg \xrightarrow{\text{éter}}$

(b) yoduro de isobutilo + Li $\xrightarrow{\text{hexano}}$

(c) 1-bromo-4-fluorociclohexano + Mg $\xrightarrow{\text{THF}}$

(d) $CH_2{=}CCl—CH_2CH_3 + Li \xrightarrow{\text{éter}}$

10.9 Adición de reactivos organometálicos a compuestos carbonílicos

Los reactivos organolíticos y de Grignard son nucleófilos fuertes y bases fuertes; sus reacciones nucleofílicas más importantes son las adiciones a grupos carbonilo (C=O), parecidas a las ya estudiadas con iones acetiluro (Sección 9.7B). El grupo carbonilo está polarizado, con una carga positiva parcial en el carbono y una carga negativa parcial en el oxígeno. El carbono cargado positivamente es electrofílico y, si es atacado por un nucleófilo, el átomo de oxígeno adquiere una carga negativa formal.

$$R:^- + \overset{\delta+}{C}{=}\overset{\delta-}{O} \longrightarrow R—C—O:^-$$

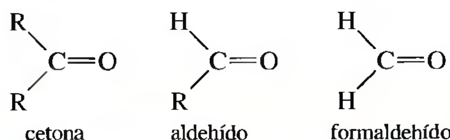
El producto de este ataque nucleofílico es un ión alcóxido, una base fuerte. La adición de agua o de un ácido diluido protona al alcóxido dando lugar al alcohol.

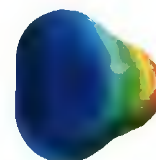
$$R—C—O:^- + H—O—H \longrightarrow R—C—OH + {}^-:OH$$

alcóxido (o H_3O^+)

Tanto un reactivo de Grignard como un compuesto organolítico pueden servir como nucleófilos en esta adición al grupo carbonilo. El razonamiento siguiente se refiere a los reactivos de Grignard, pero también se puede aplicar a reactivos organolíticos. El reactivo de Grignard se añade al grupo carbonilo para formar un ión alcóxido. La adición de un ácido diluido (en un paso separado) protona al alcóxido para dar lugar al alcohol.

Las **cetonas** son compuestos con dos grupos alquilo enlazados a un grupo carbonilo. Los **aldehídos** tienen un grupo alquilo y un átomo de hidrógeno enlazados al grupo carbonilo. El **formaldehído** tiene dos átomos de hidrógeno enlazados al grupo carbonilo. El mapa de potencial electrostático (MPE) del formaldehído muestra la polarización del grupo carbonilo, con una región rica en electrones (roja) alrededor del oxígeno y una región pobre en electrones (azul) próxima al carbono.

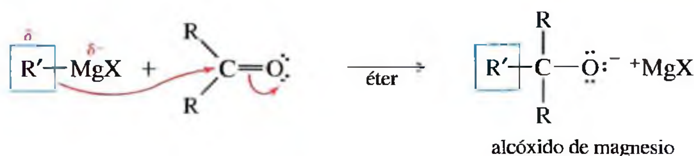




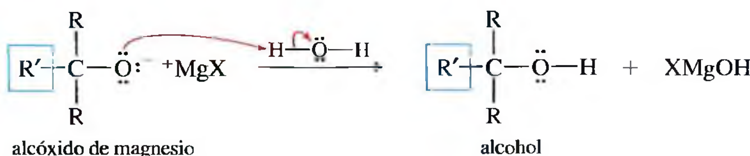
MPE del formaldehído

MECANISMO CLAVE Reacciones de Grignard

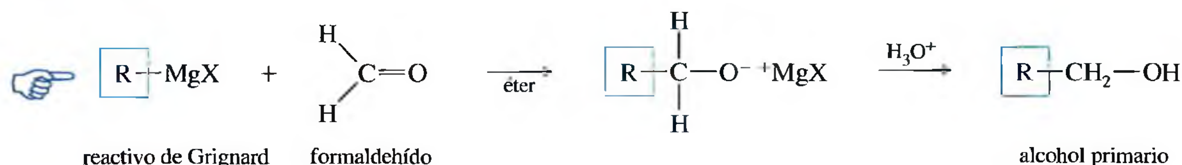
Primera reacción: el reactivo de Grignard ataca al compuesto carbonílico para formar un alcóxido.



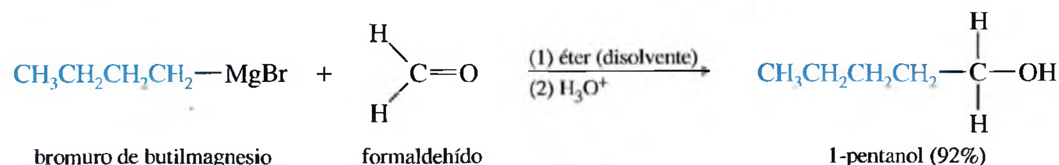
Segunda reacción: después de que se completa la primera reacción, se añade agua o ácido diluido para protonar al alcóxido.



10.9A Adición al formaldehído: formación de alcoholes primarios



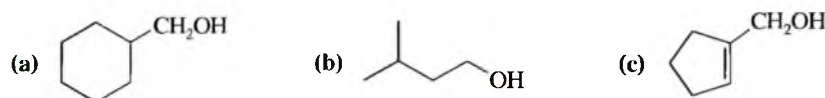
La adición de un reactivo de Grignard al formaldehído, seguida de protonación, da lugar a un alcohol primario con un átomo de carbono más que en el reactivo de Grignard.



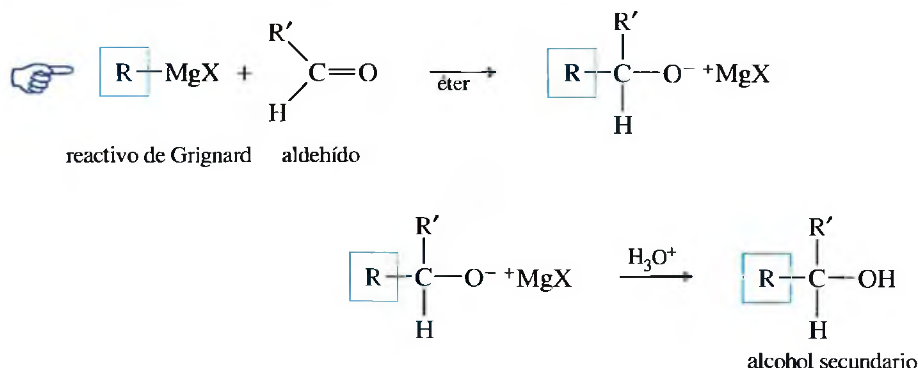
SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS
Observe el uso de $\xrightarrow[(2)]{(1)}$ para mostrar reacciones separadas en una sola flecha de reacción.

PROBLEMA 10.13

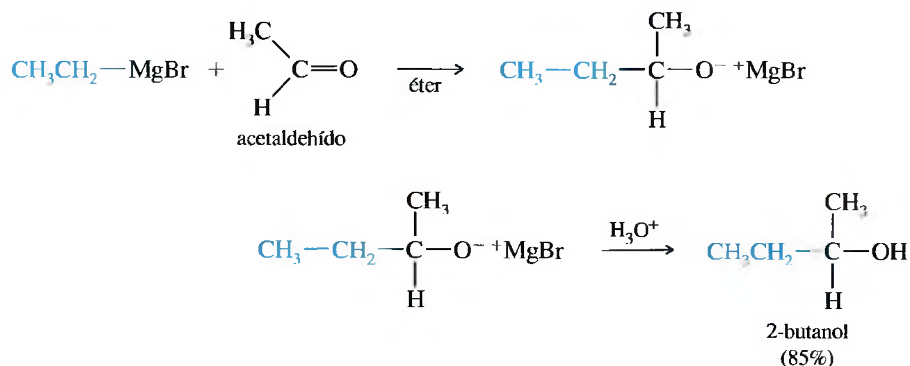
Explique cómo sintetizaría cada uno de los siguientes alcoholes añadiendo un reactivo de Grignard apropiado al formaldehído.



10.9B Adición a aldehídos: formación de alcoholes secundarios



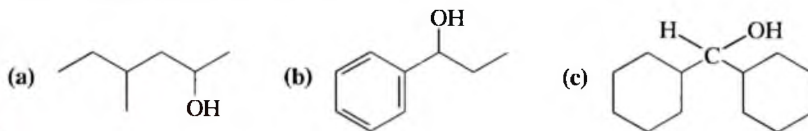
Los reactivos de Grignard se añaden a los aldehídos para formar, después de la protonación, alcoholes secundarios. Los dos grupos alquilo del alcohol secundario son el grupo alquilo del reactivo de Grignard y el grupo alquilo que estaba enlazado al grupo carbonilo del aldehído.



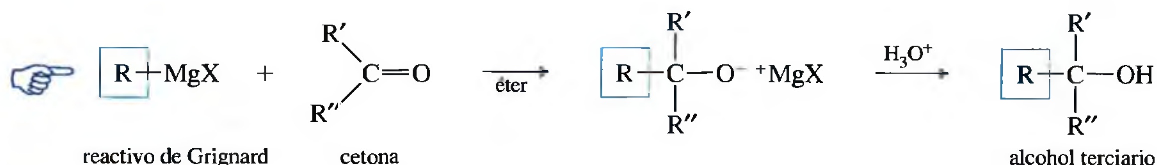
SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS
Un alcohol secundario tiene dos grupos alquilo sobre el átomo de carbono que soporta el alcohol. Considere dos posibles reacciones de síntesis de un alcohol secundario no simétrico partiendo de reactivos de Grignard como precursores de los dos grupos alquilo.

PROBLEMA 10.14

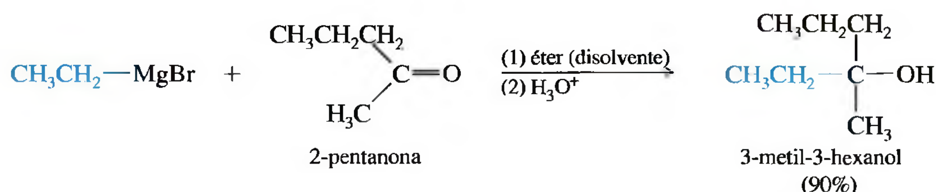
Explique dos maneras de sintetizar cada uno de los alcoholes siguientes añadiendo un reactivo de Grignard apropiado a un aldehído.



10.9C Adición a cetonas: formación de alcoholes terciarios

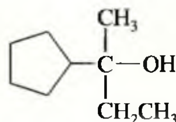


Una cetona tiene dos grupos alquilo enlazados a su átomo de carbono carbonílico. La adición de un reactivo de Grignard, seguido de protonación, da lugar a un alcohol terciario, con tres grupos alquilo enlazados al átomo de carbono carbinol. Dos de los grupos alquilo son los que inicialmente están enlazados al grupo carbonilo de la cetona, el tercer grupo alquilo proviene del reactivo de Grignard.



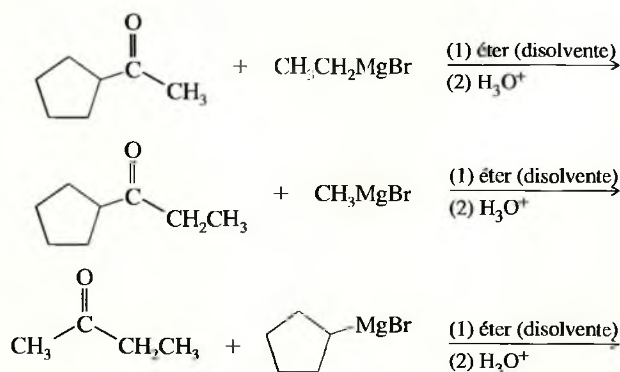
PROBLEMA RESUELTO 10.2

Explique cómo sintetizaría el siguiente alcohol a partir de compuestos que no contengan más de cinco átomos de carbono.



SOLUCIÓN

Éste es un alcohol terciario y cualquiera de los tres grupos alquilo se puede añadir en forma de reactivo de Grignard. A continuación se proponen tres posibles combinaciones de reactivos de Grignard con cetonas:



Cualquiera de estas tres síntesis probablemente funcionaría, pero sólo la tercera comienza con fragmentos que no contienen más de cinco átomos de carbono. Las otras dos síntesis requerirán más pasos para generar las cetonas a partir de compuestos que no contengan más de cinco átomos de carbono.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Un alcohol terciario tiene tres grupos alquilo en un átomo de carbono carbinol. Se pueden considerar tres posibles reacciones (como en el Problema resuelto 10.2) con cada uno de estos grupos como reactivo de Grignard.

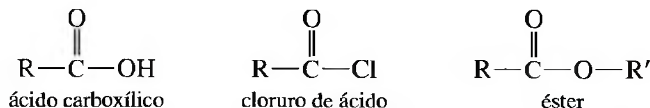
PROBLEMA 10.15

Explique cómo sintetizaría cada uno de los siguientes alcoholes adicionando el reactivo de Grignard apropiado a una cetona.

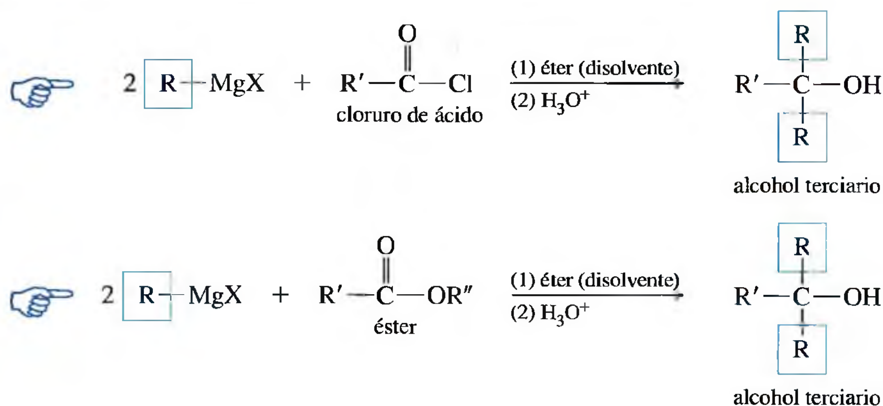
(a) 3-fenilhexan-3-ol (3 formas) **(b)** Ph_3COH
(c) 1-metilciclohexanol **(d)** 1,1-diciclohexil-1-butanol

10.9D Adición a cloruros de ácido y a ésteres

Los **cloruros de ácido** y los **ésteres** son derivados de ácidos carboxílicos. En estos **derivados de ácidos**, el grupo —OH del ácido carboxílico es reemplazado por otros grupos atrayentes de electrones. En los cloruros de ácido, el grupo hidroxilo del ácido está sustituido por un átomo de cloro. En los ésteres, el grupo hidroxílico está sustituido por un grupo alcoxilo (—O—R).

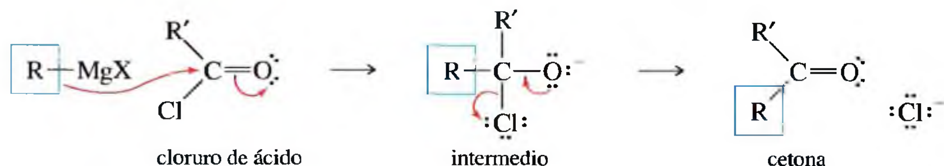


Los cloruros de ácido y los ésteres reaccionan con dos equivalentes del reactivo de Grignard para dar lugar (después de la protonación) a alcoholes terciarios.

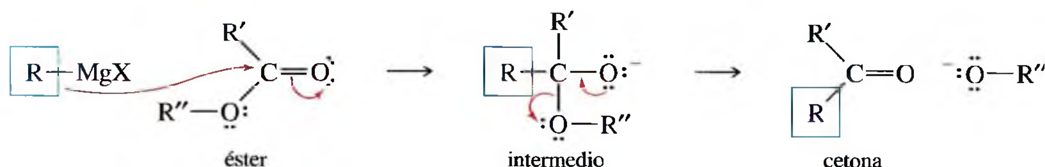


La adición del primer equivalente del reactivo de Grignard produce un intermedio inestable que expulsa a un ión cloruro (en el cloruro de ácido) o a un ión alcóxido (en el éster), dando lugar a una cetona. El ión alcóxido es un buen grupo saliente en esta reacción porque al eliminarse estabiliza al intermedio cargado negativamente en un paso fuertemente exotérmico.

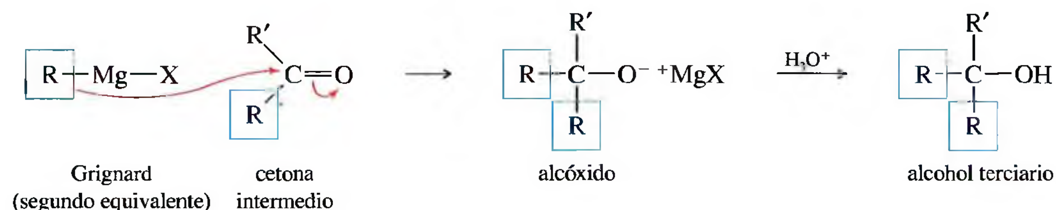
Ataque a un cloruro de ácido



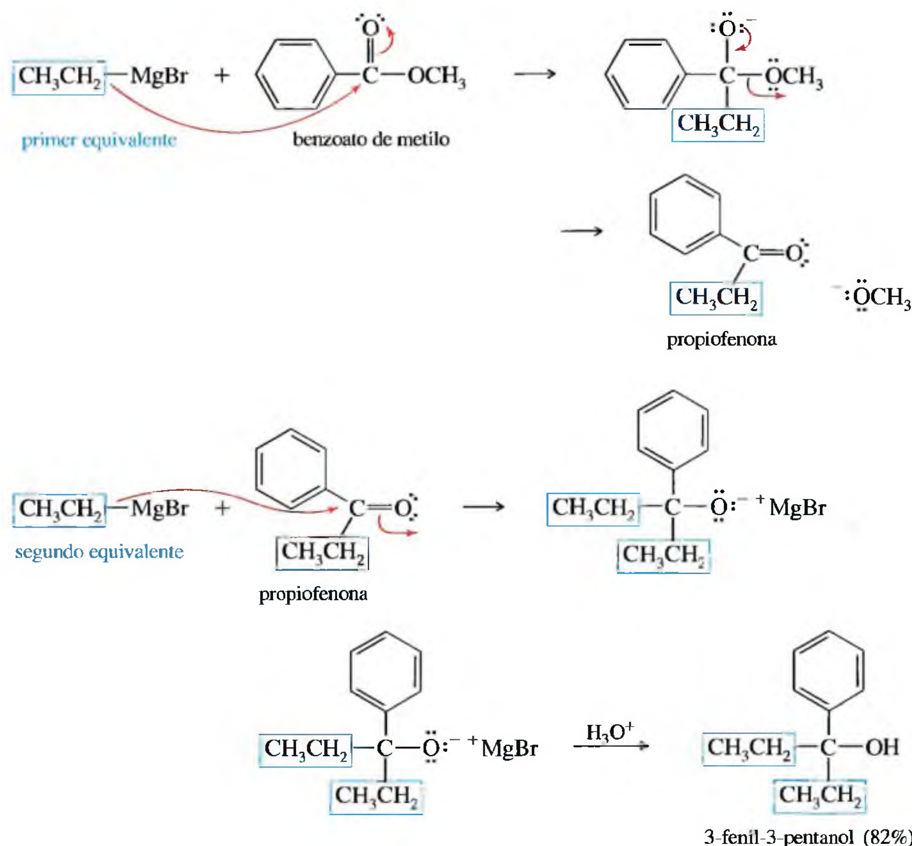
Ataque a un éster



La cetona reacciona con un segundo equivalente del reactivo de Grignard, formando la sal de magnesio de un alcóxido terciario. La protonación da lugar a un alcohol terciario con uno de los grupos alquilo derivado del cloruro de ácido o del éster, y los otros dos derivados del reactivo de Grignard.



A continuación se pondrá un ejemplo utilizando un éster. Cuando se añade un exceso de bromuro de etilmagnesio a benzoato de metilo, el primer equivalente se adiciona y el metóxido es eliminado, dando lugar a propiofenona. La adición de un segundo equivalente, seguida de protonación, da lugar a un alcohol terciario: 3-fenil-3-pentanol.

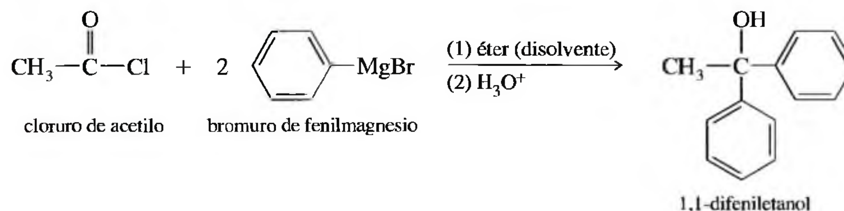


SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Cuando se sintetice un alcohol terciario con dos grupos alquilo idénticos, se habrá de considerar la utilización de un cloruro de ácido o de un éster.

PROBLEMA 10.16

Proponga un mecanismo para la reacción de cloruro de acetilo con bromuro de fenilmagnesio para la obtención de 1,1-difeniletanol.

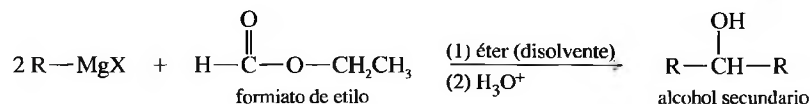


PROBLEMA 10.17

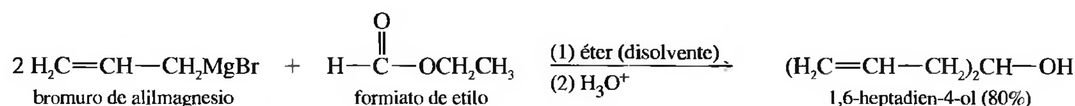
Explique cómo adicionaría reactivos de Grignard a cloruros de ácido y a ésteres para sintetizar los siguientes alcoholes:
(a) $Ph_3C—OH$ **(b)** 3-etil-2-metil-3-pentanol **(c)** diciclohexilfenilmetanol

PROBLEMA 10.18

El formiato de etilo reacciona con un exceso de un reactivo de Grignard para obtener (después de la protonación) alcoholes secundarios con dos grupos alquilo idénticos.



(a) Proponga un mecanismo para mostrar cómo la reacción del formiato de etilo con un exceso de bromuro de alilmagnesio da, después de la protonación, 1,6-heptadien-4-ol.



(b) Explique qué reactivos de Grignard utilizaría y cómo llevaría a cabo estas reacciones con formiato de etilo para sintetizar los siguientes alcoholes secundarios:
(i) 3-pentanol **(ii)** difenilmetanol **(iii)** *trans, trans*-2,7-nonadien-5-ol

SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

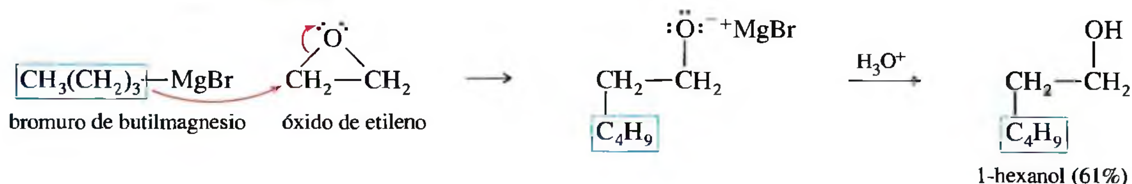
Cuando se sintetice un alcohol secundario con grupos alquilo idénticos, convendrá utilizar un formiato.

10.9E Adición de óxido de etileno

Los reactivos de Grignard generalmente no reaccionan con los éteres, pero los **epóxidos** son éteres muy reactivos debido a la tensión de anillo. El óxido de etileno reacciona con reactivos de Grignard para dar lugar, después de la protonación, a alcoholes primarios con *dos* átomos de carbono adicionales. Observe que el ataque nucleofílico del reactivo de Grignard sobre el óxido de etileno abre el anillo y libera la tensión anular.



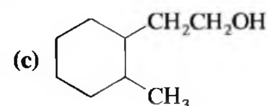
Ejemplo



PROBLEMA 10.19

Explique cómo sintetizaría los siguientes alcoholes mediante la adición de reactivos de Grignard a óxido de etileno.

(a) 2-feniletanol **(b)** 4-metil-1-pentanol **(c)**



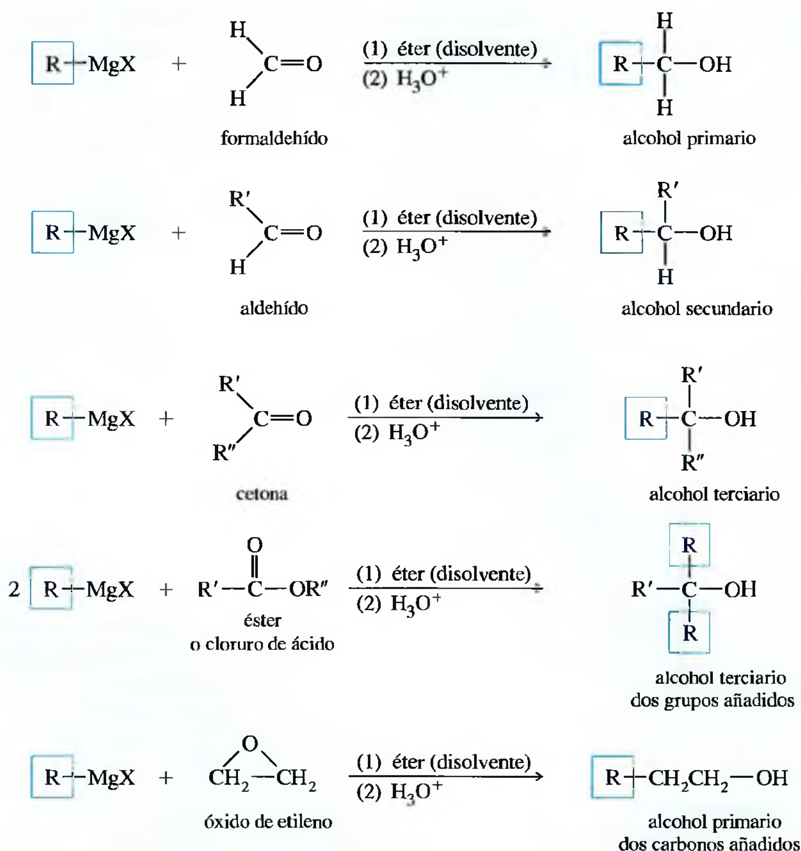
PROBLEMA 10.20

En la Sección 9.7B se vio cómo los iones acetiluro se adicionaban a grupos carbonilo de forma parecida a como se adicionan los reactivos de Grignard y los organolíticos. Los iones acetiluro también se adicionan al óxido de etileno de forma parecida a la anterior. Prediga los productos que se obtienen cuando se adicionan los siguientes iones acetiluro a óxido de etileno, seguidos de un ácido diluido.





RESUMEN **Reacciones de Grignard**

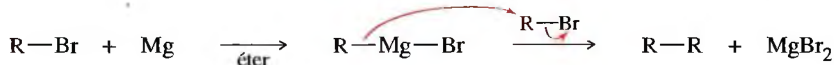


PROBLEMA 10.21

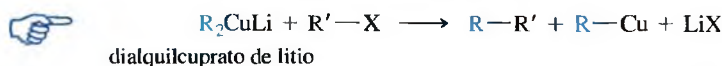
Recuerde (Capítulo 9) cómo son alquilados los iones acetiluro por desplazamiento de haluros de alquilo no impedidos.



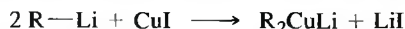
Igual que los iones acetiluro, los reactivos de Grignard y los compuestos organolíticos son bases fuertes y nucleófilos fuertes. Sin embargo, afortunadamente, no desplazan tan fácilmente a los haluros como lo hacen los iones acetiluro. Si desplazasen a los haluros de alquilo, sería imposible obtener los reactivos a partir de haluros de alquilo, ya que cuando se formase una molécula de reactivo, ésta reaccionaría con una molécula de la sustancia de partida; lo que se formaría sería un producto de acoplamiento. De hecho, este acoplamiento del organomagnesiano con el haluro de alquilo es una reacción colateral que disminuye el rendimiento de muchas reacciones de Grignard.



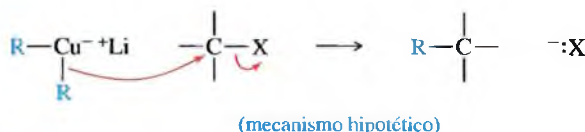
Si *se quieren llevar a cabo estas reacciones de acoplamiento con más eficacia*, se puede hacer utilizando un organocuprato. El **dialquilcuprato de litio** es un excelente reactivo para «acoplarse» con un haluro de alquilo. De esta forma se produce el acoplamiento de dos radicales alquílicos R y R′, obteniéndose un hidrocarburo R—R′.



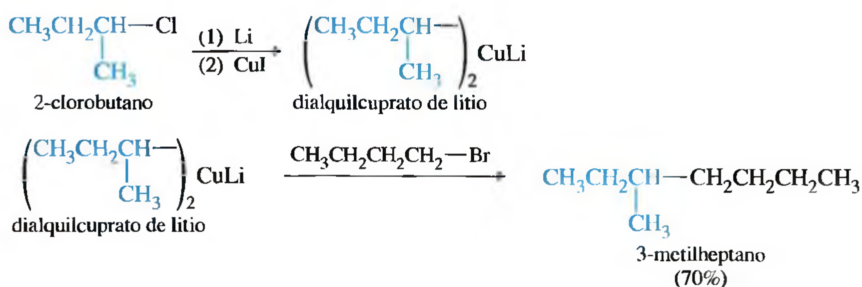
El dialquilcuprato de litio (también llamado *reactivo de Gilman*) se forma por la reacción de dos equivalentes del correspondiente reactivo organolítico (Sección 10.8B) con yoduro de cobre (I).



El acoplamiento se produce como si un carbanión (R:⁻) estuviera presente y este carbanión atacase al haluro de alquilo para desplazar al ión haluro; sin embargo, éste no es necesariamente el mecanismo real:



Ejemplo



Explique cómo sintetizaría los siguientes compuestos a partir de haluros de alquilo, haluros de vinilo o haluros de arilo que no contengan más de seis átomos de carbono.

(a) *n*-octano
(b) 3-metilheptano
(c) *n*-butilciclohexano
(d) *trans*-3-octeno

10.10 Reacciones secundarias de compuestos organometálicos: reducción de haluros de alquilo

Los reactivos de Grignard y organolíticos son nucleófilos fuertes y bases fuertes; además de adicionarse a compuestos carbonílicos, reaccionan con grupos ácidos y compuestos electrófilos. En algunos casos estas reacciones son muy útiles, pero a menudo son reacciones secundarias o colaterales no deseadas, como por ejemplo la reacción de estos compuestos con pequeñas impurezas de agua o alcohol que los destruyen transformándolos en hidrocarburos.

10.10A Reacciones con compuestos ácidos

Los reactivos de Grignard y los organolíticos reaccionan vigorosamente e irreversiblemente con agua, por lo tanto, todos los reactivos y disolventes que se utilicen en estas reacciones deben estar secos (anhidros).

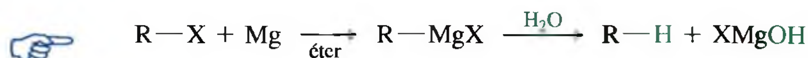


Por ejemplo, considérese la reacción del etillitio con agua:



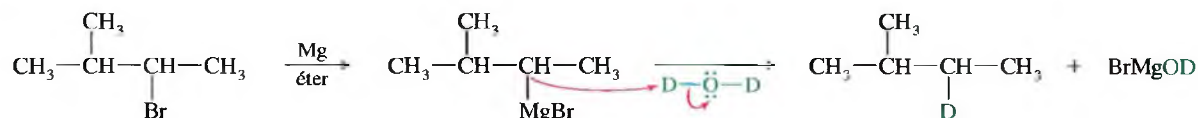
En esta reacción los productos están fuertemente favorecidos. El etano es un ácido *muy* débil (K_a aproximadamente igual a 10^{-50}), por lo que la reacción inversa (abstracción de un protón del etano por el hidróxido de litio) está desfavorecida. Cuando al agua se le añade etillitio, el etano instantáneamente burbujea en la superficie.

¿Por qué no se debe añadir un reactivo organometálico al agua? Éste es un método para reducir un haluro de alquilo a un alcano:





La reacción global es una *reducción* porque reemplaza el átomo electronegativo de halógeno por un átomo de hidrógeno. En particular, esta reacción constituye un método de «marcar» un compuesto con deuterio (^{2}H, isótopo del hidrógeno) en la posición en que esté presente el halógeno, utilizando agua deuterada (D_2O).



Además de los grupos O—H, los protones de los grupos N—H y S—H, y los átomos de hidrógeno de un alquino terminal, —C≡C—H, son suficientemente ácidos para protonar a los reactivos de Grignard y a los compuestos organolíticos. A no ser que se quiera protonar el reactivo, los compuestos con esos grupos se consideran incompatibles con los reactivos de Grignard y con los organolíticos.

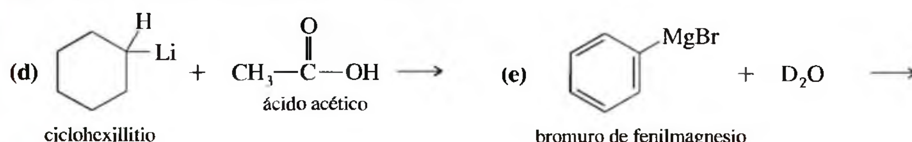
PROBLEMA 10.22

Prediga los productos de las siguientes reacciones:

(a) yoduro de metilmagnesio + D_2O →

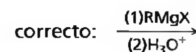
(b) *n*-butillitio + CH_3CH_2OH →

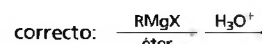
(c) bromuro de isobutilmagnesio + 1-butino →

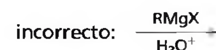


SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Los reactivos de Grignard son incompatibles con el agua o con ácidos. El ácido diluido se utiliza en un paso separado para hidrolizar el alcóxido de magnesio.







(El ejemplo incorrecto se refiere a un reactivo de Grignard en disolución ácida acuosa.)

10.10B Reacciones con enlaces múltiples electrofílicos

Los reactivos de Grignard son útiles porque se adicionan a los carbonos electrofílicos de los grupos carbonilo para formar nuevos enlaces C—C. Sin embargo, desde un punto de vista práctico se deben diseñar las síntesis, de tal manera que el reactivo ataque selectivamente al grupo carbonilo. No debe haber ningún doble o triple enlace electrofílico en el disolvente o en el mismo reactivo de Grignard, ya que si lo hubiera, también sería atacado. Cualquier enlace múltiple que tenga un elemento fuertemente electronegativo es susceptible de ser atacado, incluyendo los enlaces C═O, S═O, C═N, N═O y C≡N.

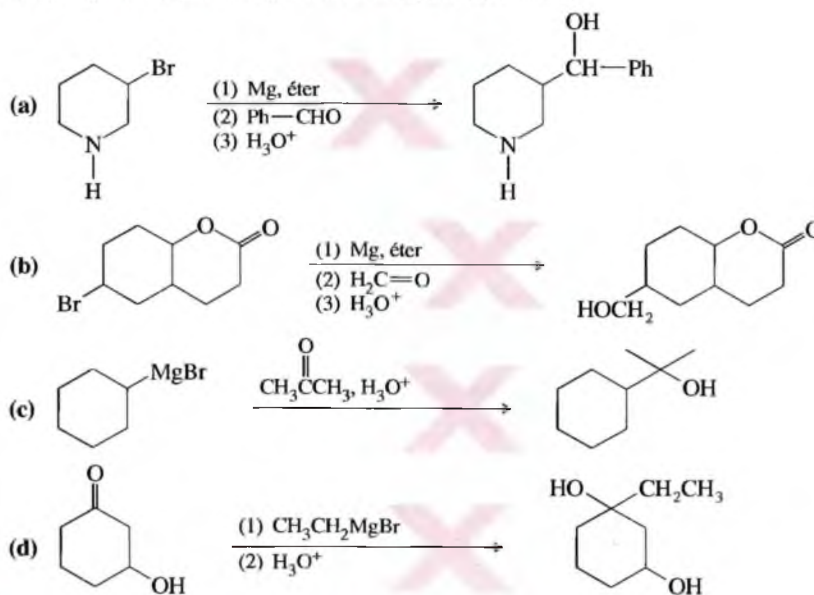
En los capítulos posteriores se estudiarán métodos para *proteger* los grupos que sean susceptibles de ser atacados por el reactivo. De momento, sólo se recordará que los grupos siguientes reaccionan con reactivos de Grignard y organolíticos (se han de evitar los compuestos que contengan esos grupos, excepto el grupo carbonilo que se quiera que reaccione):

Protonan el reactivo de Grignard o el reactivo organolítico: O—H, N—H, S—H, —C≡C—H.

Es atacado por el reactivo de Grignard o el reactivo organolítico: C═O, C═N, C≡N, S═O, N═O.

PROBLEMA 10.23

Indique qué es lo que hace que fallen las siguientes síntesis:

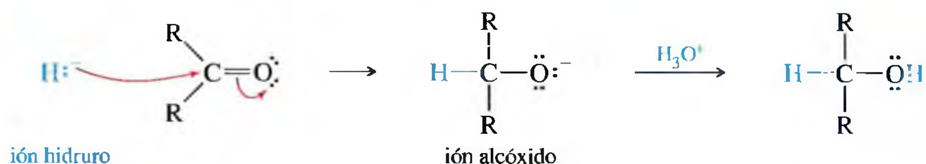


10.11 Reducción del grupo carbonilo: síntesis de alcoholes primarios y secundarios

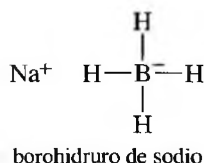
Como se ha visto anteriormente, los reactivos de Grignard transforman los compuestos carbonílicos en alcoholes, adicionando grupos alquilo. En cambio, los **hidruros** adicionan un ión hidruro ($H:^-$), reduciendo el grupo carbonilo a un ión alcóxido (sin insertar átomos de carbono adicionales). La protonación posterior da lugar al alcohol. La conversión de una cetona o un aldehído en alcohol implica la adición de dos átomos de hidrógeno al enlace C=O: una reducción.

MECANISMO Reducción de un grupo carbonilo mediante un hidruro

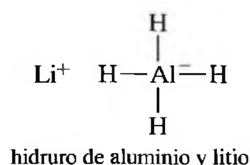
Ataque nucleofílico del ión hidruro para dar lugar a un ión alcóxido.



Los dos hidruros más utilizados, el borohidruro de sodio ($NaBH_4$), y el hidruro de aluminio y litio ($LiAlH_4$), reducen los grupos carbonilo con excelentes rendimientos. Estos reactivos se conocen como hidruros complejos porque no tienen una estructura de hidruro simple como el $Na^{+}\,{}^{-}H$ o $Li^{+}\,{}^{-}H$, sino que sus átomos de hidrógeno, con cargas negativas parciales, están unidos covalentemente a los átomos de boro y de aluminio. Esta estructura hace que el hidruro sea mejor nucleófilo y que posea menor basicidad.



borohidruro de sodio

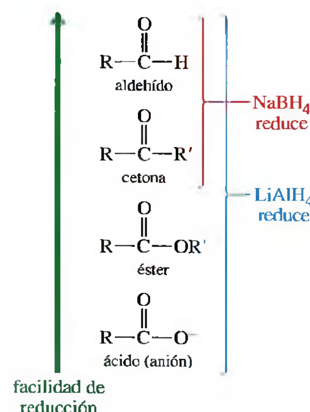


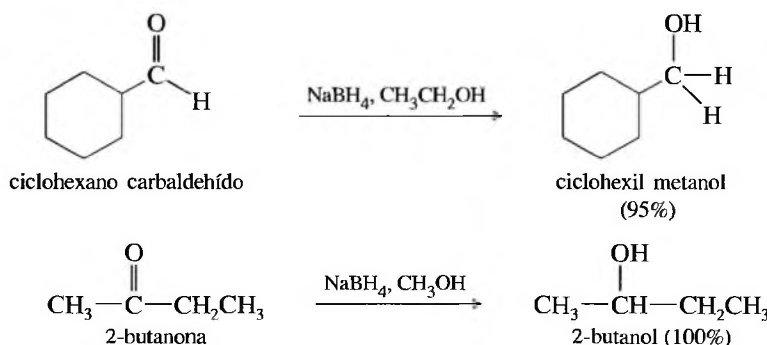
hidruro de aluminio y litio

De estos agentes reductores, el hidruro de aluminio y litio es mucho más fuerte, y es más difícil trabajar con él. El $LiAlH_4$ reacciona violentamente con el agua y los alcoholes, liberando hidrógeno gaseoso que algunas veces es causante de fuego al inflamarse, debido a la alta temperatura de la reacción. El borohidruro de sodio reacciona lentamente con los alcoholes y con agua, y su pH es alto (básico). El borohidruro de sodio es un agente reductor altamente selectivo y seguro.

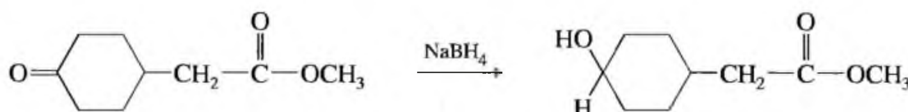
10.11A Utilización del borohidruro de sodio

El borohidruro de sodio ($NaBH_4$) reduce los aldehídos a alcoholes primarios y las cetonas a alcoholes secundarios. Las reacciones transcurren en una amplia variedad de disolventes, incluyendo alcoholes, éteres y agua. Los rendimientos generalmente son excelentes.





El borohidruro de sodio es selectivo y generalmente no reacciona con grupos carbonilo menos reactivos que las cetonas y los aldehídos; por ejemplo, los ácidos carboxílicos y los ésteres no se reducen con borohidruro, por lo que el borohidruro de sodio puede reducir una cetona o un aldehído en presencia de un ácido o de un éster.

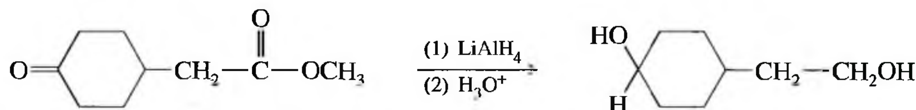


10.11B Utilización del hidruro de aluminio y litio

El hidruro de aluminio y litio ($LiAlH_4$, de forma abreviada HAL) es un reactivo mucho más fuerte que el borohidruro de sodio; reduce fácilmente las cetonas, los aldehídos y los grupos carbonilo menos reactivos: ácidos, ésteres y otros derivados de ácido (*véase* Capítulo 21). El HAL reduce las cetonas a alcoholes secundarios y los aldehídos, ácidos y ésteres a alcoholes primarios. Inicialmente se forma el alcóxido de litio y, a continuación, la adición de ácido diluido (con mucha precaución) protona el alcóxido, transformándolo en el alcohol. A continuación, a modo de ejemplo, se verá cómo el HAL reduce los dos grupos C=O, tanto el de la cetona como el del éster.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

El $LiAlH_4$ y el agua son incompatibles. El agua se añade posteriormente a la reacción de reducción para destruir el exceso de reactivo, pero se ha de hacer con sumo cuidado, se puede producir una explosión y fuego por el tratamiento de $LiAlH_4$ en medio ácido.



En resumen, el borohidruro de sodio es el mejor reactivo para la reducción de una cetona o de un aldehído. Utilizando $NaBH_4$ se puede reducir sólo una cetona o un aldehído en presencia de un ácido o de un éster, pero no hay ningún método para reducir un ácido o un éster en presencia de una cetona o de un aldehído, sin una protección previa de éstos. El ácido o el éster requieren la utilización de $LiAlH_4$ y este reactivo también reduce la cetona o el aldehído.

RESUMEN Reacciones de $LiAlH_4$ y $NaBH_4$

		$NaBH_4$	*$LiAlH_4$*
aldehído	$R—C(=O)—H$	$R—CH_2—OH$	$R—CH_2—OH$
cetona	$R—C(=O)—R'$	$R—CH(OH)—R'$	$R—CH(OH)—R'$
alqueno	$>C=C<$	no reacciona	no reacciona
anión de un ácido	$R—C(=O)—O^-$ anión (básico)	no reacciona	$R—CH_2—OH$
éster	$R—C(=O)—OR'$	no reacciona	$R—CH_2—OH$

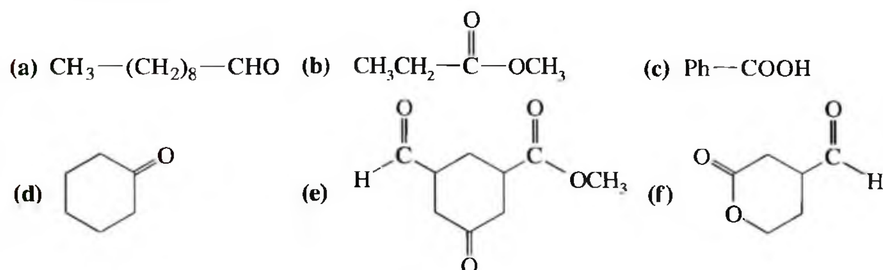
Nota: los productos mostrados son los productos finales, después de la hidrólisis del alcóxido.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Se puede sintetizar un alcohol primario o secundario a partir de un compuesto carbonílico por adición de un grupo alquilo (por ejemplo en forma de reactivo de Grignard) o de hidrógeno (reduciendo una cetona o un aldehído).

PROBLEMA 10.24

Prediga qué productos se pueden obtener a partir de la reacción de $NaBH_4$ con cada uno de los siguientes compuestos:

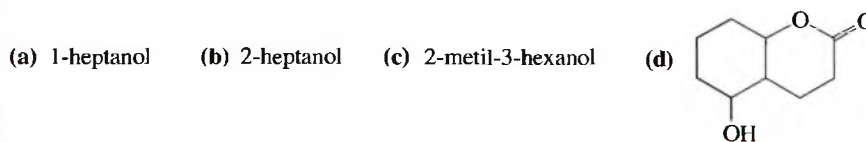


PROBLEMA 10.25

Repita el Problema 10.24 utilizando $LiAlH_4$ (seguido de hidrólisis) como reactivo.

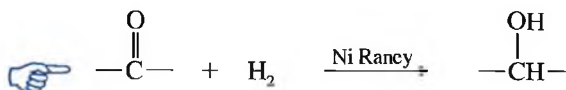
PROBLEMA 10.26

Explique cómo sintetizaría los siguientes alcoholes mediante la reducción de los compuestos carbonílicos adecuados.

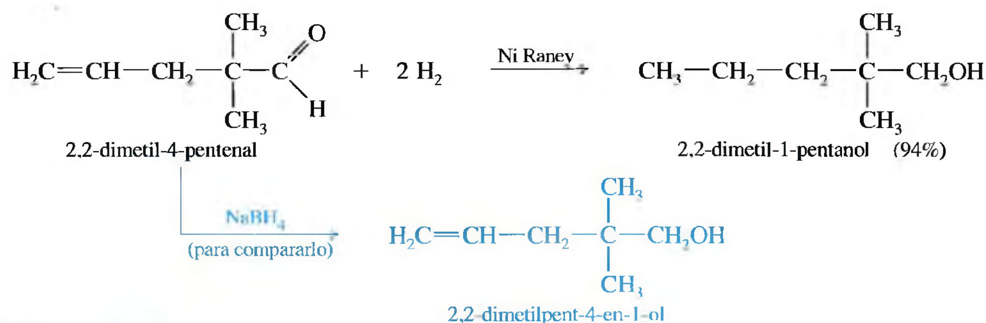


10.11C Hidrogenación catalítica de cetonas y aldehídos

La reducción de una cetona o un aldehído a alcohol implica la adición de dos átomos de hidrógeno al enlace C=O. Esta adición se puede llevar a cabo por hidrogenación catalítica, generalmente utilizando níquel Raney como catalizador.



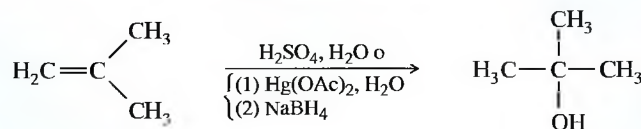
El **níquel Raney** es níquel finamente dividido (de alta superficie específica) que tiene adsorbida gran cantidad de hidrógeno. Se obtiene tratando una aleación de níquel y aluminio con una solución de hidróxido de sodio concentrado. El aluminio de la aleación reacciona con el hidróxido de sodio, dando aluminato de sodio y liberando hidrógeno. El níquel de la aleación no reacciona y queda en forma de polvo, finamente dividido y saturado de hidrógeno. El níquel Raney es un catalizador muy eficiente para la hidrogenación de cetonas y de aldehídos a alcoholes. En estas condiciones también se reducen los dobles enlaces carbono-carbono, por lo que si en las sustancias de partida hay dobles enlaces carbono-carbono, también serán reducidos. En la mayoría de los casos, el borohidruro de sodio es el reactivo más apropiado para reducir cetonas y aldehídos.



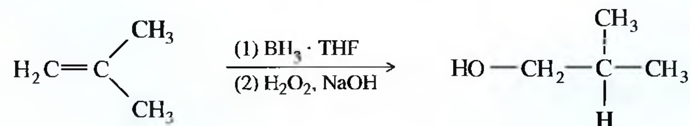
RESUMEN Síntesis de alcoholes

I. A PARTIR DE ALQUENOS

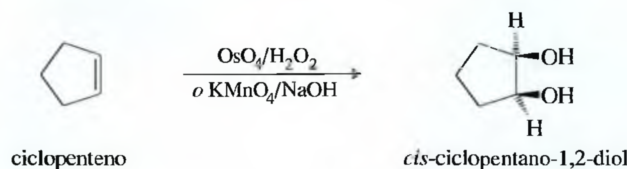
1. Hidratación (Secciones 8.4 a 8.7)
   (*a*) *Catalizada por ácidos: forma alcoholes Markovnikov*
   (*b*) *Oximercuriación-desmercuriación: forma alcoholes Markovnikov*



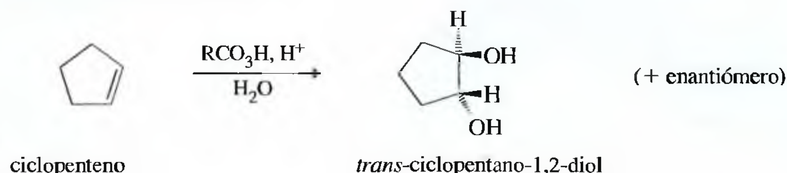
   (*c*) *Hidroboración-oxidación: forma alcoholes anti-Markovnikov*



2. Hidroxilación: forma dioles vecinales (glicoles) (Secciones 8.13 y 8.14)
   (*a*) *Hidroxilación sin, utilizando $KMnO_4/NaOH$ o OsO_4/H_2O_2*

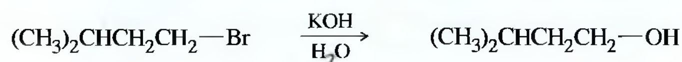


   (*b*) *Hidroxilación anti, utilizando perácidos*

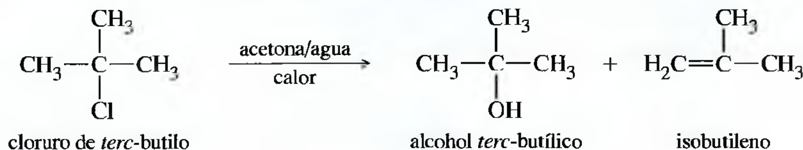


II. A PARTIR DE HALUROS DE ALQUILO: SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA (Secciones 6.9 y 6.13)

1. Sustitución de segundo orden: haluros primarios (y alguno secundario)

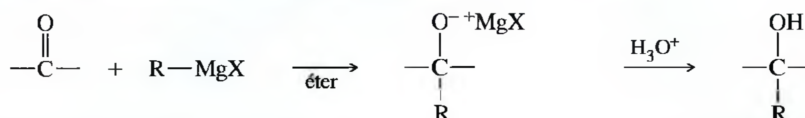


2. Sustitución de primer orden: haluros terciarios (y alguno secundario)

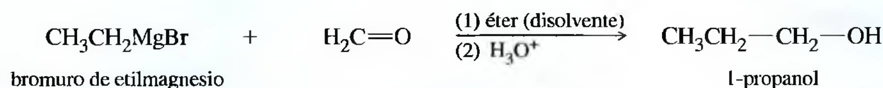


III. A PARTIR DE COMPUESTOS CARBONÍLICOS: ADICIÓN NUCLEOFÍLICA AL GRUPO CARBONILO

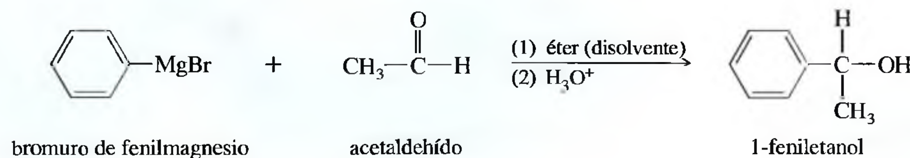
1. Adición de un reactivo de Grignard u organolítico (Sección 10.9)



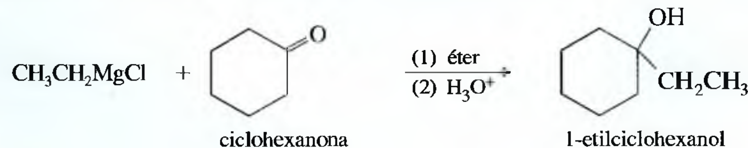
(*a*) *Adición a formaldehído para obtener un alcohol primario*



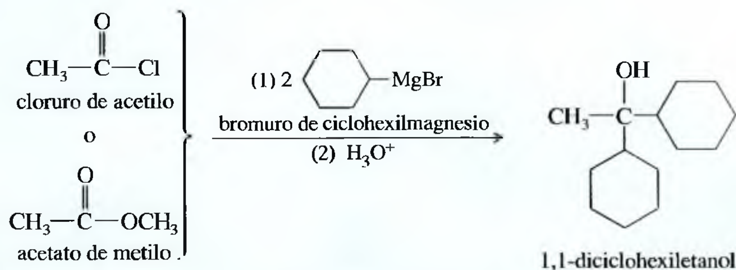
(*b*) *Adición a un aldehído para formar un alcohol secundario*



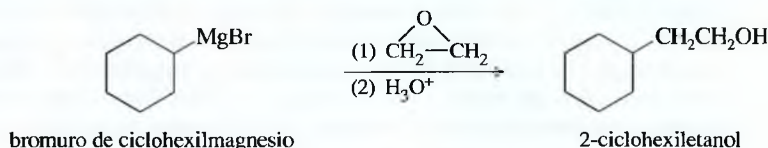
(*c*) *Adición a un haluro de ácido o a un éster para formar un alcohol terciario*



(*d*) *Adición a un haluro de ácido o a un éster para obtener un alcohol terciario*



(*e*) *Adición a óxido de etileno para obtener un alcohol primario (con dos átomos de carbono adicionales)*



bromuro de ciclohexilmagnesio — 2-ciclohexiletanol

2. Reducción de compuestos carbonílicos (Sección 10.11)
   (*a*) *Hidrogenación catalítica de aldehídos y cetonas*



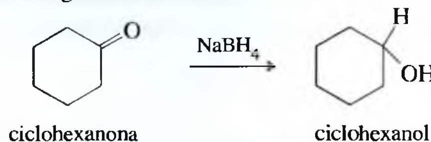
(Este método generalmente no es selectivo o tan efectivo como la utilización de hidruros.)

   (*b*) *Utilización de hidruros*
   (1) La reducción de un aldehído da lugar a un alcohol primario



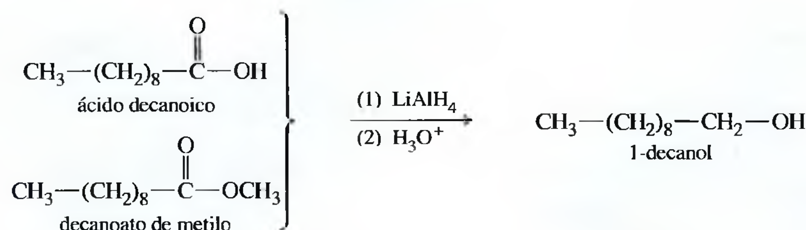
benzaldehído — alcohol bencílico

   (2) La reducción de una cetona da lugar a un alcohol secundario



ciclohexanona — ciclohexanol

   (3) La reducción de un ácido o éster da lugar a un alcohol primario



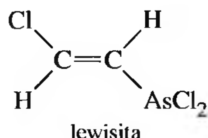
IV. SÍNTESIS DE FENOLES (Capítulo 17)

10.12 Tioles (mercaptanos)

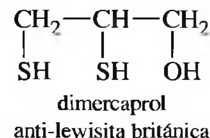
Los **tioles** son análogos sulfurados de los alcoholes, con un grupo —SH que reemplaza al grupo alcohol —OH. El oxígeno y el azufre están en la misma columna de la tabla periódica (grupo 16), el oxígeno está en la segunda fila y el azufre en la tercera. La IUPAC utiliza el sufijo *-tiol* para nombrar estos compuestos orgánicos. Los tioles también son conocidos como **mercaptanos** («captan mercurio»), ya que forman derivados estables con los metales pesados. Los nombres comunes se forman igual que los de los alcoholes, utilizando el nombre del grupo alquilo con la palabra *mercaptano*. El grupo —SH se conoce como grupo *mercapto*.

	CH_3—SH	$CH_3CH_2CH_2CH_2$—SH	CH_3CH=$CHCH_2$—SH	HS—CH_2CH_2—OH
nomenclatura IUPAC:	metanotiol	1-butanotiol	2-buteno-1-tiol	2-mercaptoetanol
nombre común:	metil mercaptano	*n*-butil mercaptano		

La habilidad que tienen los tioles para complejar metales pesados hace que sean útiles como antídotos en el envenenamiento con metales pesados; por ejemplo, en la Segunda Guerra Mundial los Aliados se enteraron de que los alemanes utilizarían lewisita, un compuesto de arsénico volátil, como arma química. Los tioles forman complejos con el arsénico, por lo que los científicos británicos sintetizaron dimercaprol (2,3-dimercapto-1-propanol) como antídoto (muy efectivo), al que llamaban «anti-lewisita británica» (BAL: ***british anti-lewisite***), nombre que todavía se utiliza. El dimercaprol es útil contra una amplia variedad de metales pesados, incluyendo el arsénico, el mercurio y el oro.



lewisita



dimercaprol
anti-lewisita británica



Utilización ofensiva de los tioles. Las mofetas desprenden tioles para protegerse de las personas, los perros y otros animales.

El olor de los tioles es su característica más notable. Las secreciones malolientes de la **mofeta** están compuestas principalmente de 3-metil-1-butanotiol y 2-buteno-1-tiol, con pequeñas cantidades de otros tioles. Al gas natural (inodoro) se le añade etanotiol para que se puedan detectar los escapes de gas.

A pesar de que el oxígeno es más electronegativo que el azufre, los tioles son más ácidos que los alcoholes; esta acidez se debe a dos motivos: en primer lugar, los enlaces S—H generalmente son más débiles que los enlaces O—H, lo que facilita que los enlaces S—H se rompan con más facilidad; en segundo lugar, el ión **tiolato** ($R—S^-$) tiene su carga negativa en el azufre, y como el azufre tiene mayor volumen atómico que el oxígeno, su carga negativa está deslocalizada sobre una región del espacio más grande que la carga negativa del ión alcóxido, lo que da mayor estabilidad al tiolato respecto al alcóxido. Los iones tiolato se obtienen fácilmente tratando el tiol con hidróxido de sodio en solución acuosa.





Como referencia comparativa



El ajo ha servido a lo largo de la historia como remedio contra numerosas enfermedades. El olor característico del ajo deriva de los muchos tioles que contiene. Los científicos han aislado algunos de estos tioles para evaluar sus actividades biológicas.

PROBLEMA 10.27

Ordene los siguientes compuestos por orden decreciente de acidez.

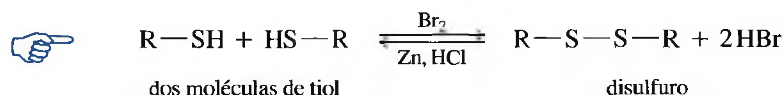


Los tioles se pueden obtener por reacciones S_N2 de hidrosulfuro de sodio con haluros de alquilo no impedidos. El tiol que se obtiene todavía es nucleofílico, por lo que se utiliza un gran exceso de hidrosulfuro para evitar que el tiol, inicialmente formado, experimente una segunda alquilación para dar lugar a un sulfuro (R—S—R).

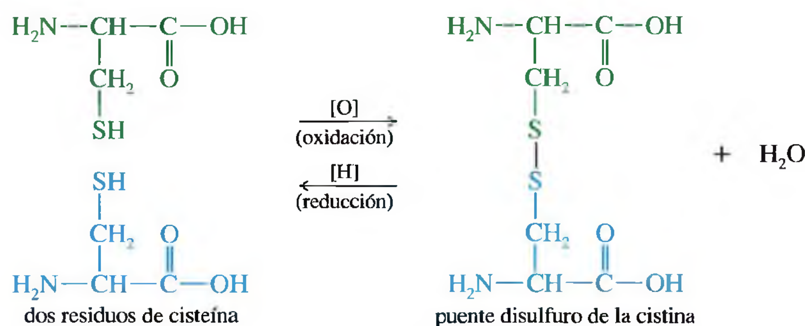


Al contrario que los alcoholes, los tioles se oxidan fácilmente para dar lugar a un dímero conocido como **disulfuro**. La reacción inversa de transformación del disulfuro a tiol tiene lugar en condiciones reductoras. La formación y la ruptura de uniones disulfuro es un aspecto importante de la química de las proteínas (Capítulo 24), donde los «puentes» disulfuro entre residuos de aminoácidos como la cisteína mantienen la cadena de la proteína en su estructura terciaria, biológicamente activa.

Se puede hacer que una proteína soporte altas temperaturas mediante la introducción de enlaces disulfuro adicionales; por ejemplo, los detergentes de la ropa frecuentemente contienen enzimas para eliminar proteínas y manchas de sangre. Sustituyendo estratégicamente residuos de ciertos aminoácidos por cisteínas, se obtiene un enzima modificado que mantiene su actividad enzimática en agua caliente.



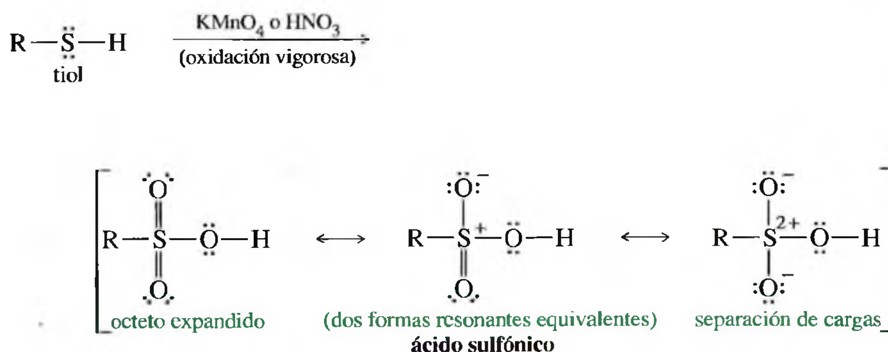
Ejemplo



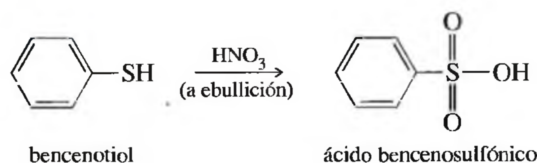
En la Sección 24.8C hay más ejemplos de puentes disulfuro.

Igual que una oxidación suave transforma los tioles en disulfuros, una oxidación vigorosa los transforma en **ácidos sulfónicos**. El $KMnO_4$, el ácido nítrico (HNO_3) o incluso la lejía (NaClO) se pueden utilizar como oxidantes para esta reacción. Cualquier estructura de Lewis de un ácido sulfónico requiere o bien la separación de cargas formales o más de ocho electrones alrededor del azufre. El azufre puede tener un octeto expandido, igual que el SF_4 (10 electrones) o el SF_6 (12 electrones.) Las tres formas de resonancia que se representan a continuación son las que se usan más frecuentemente. Los químicos orgánicos tienden a utilizar la forma resonante con un octeto expandido y los químicos inorgánicos tienden a utilizar las formas con separación de cargas.

El glutatión, un tripéptido que contiene un grupo tiol, se utiliza como agente reductor suave para destoxificar peróxidos y mantener los residuos de cisteína de la hemoglobina en su estado reducido. El glutatión también puede destoxificar agentes alquilantes; por ejemplo, el tiol del glutatión reacciona con yoduro de metilo mediante una reacción S_N2, dando lugar a especies como el yoduro de metil tionio, inofensivas, evitando así su reacción con otras moléculas del cuerpo.

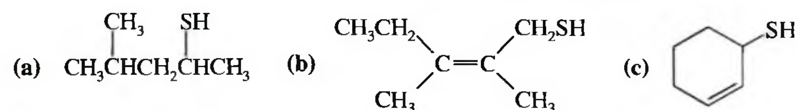


Ejemplo



PROBLEMA 10.28

Dé los nombres, según las reglas de la IUPAC, de los siguientes compuestos:



PROBLEMA 10.29

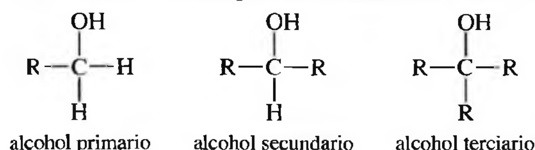
La secreción olorosa de la mofeta es muy apreciada para utilizarla en productos enmascaradores de aromas. Explique cómo sintetizaría los dos componentes mayoritarios de la secreción de la mofeta a partir de cualquier buteno o de 1,3-butadieno.

Glosario del Capítulo 10

Ácido sulfónico Ácido fuerte de fórmula $R—SO_3H$, formado por la oxidación vigorosa de un tiol. (p. 439)

Alcohol Compuesto en el que un átomo de hidrógeno de un hidrocarburo ha sido reemplazado por un grupo hidroxilo, —OH. (p. 405)

Los alcoholes se clasifican en **primarios**, **secundarios** o **terciarios**, dependiendo de si el grupo hidroxilo está enlazado a un átomo de carbono primario, secundario o terciario. (p. 406)



Alcohol de frotar 2-propanol, alcohol isopropílico. (p. 415)

Alcohol de madera Metanol, alcohol metílico. (p. 413)

Alcohol de uva Etanol, alcohol etílico. El alcohol absoluto es 100% etanol. (p. 414)

Alcohol desnaturalizado Etanol al que se han añadido sustancias tóxicas con el fin de hacerlo no apto para las bebidas alcohólicas. (p. 414)

Aldehído Compuesto carbonílico con un grupo alquilo y un hidrógeno enlazados al grupo carbonilo. (p. 423) El **formaldehído** tiene dos hidrógenos en el grupo carbonilo.

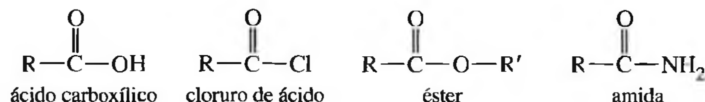
Átomo de carbono carbinol En un alcohol, el átomo de carbono enlazado al grupo hidroxilo. (p. 406)

Azeótropo Mezcla de dos o más líquidos que codestilan a una temperatura constante (e inferior a la temperatura de ebullición de los componentes) y dan lugar a un destilado de una composición determinada; por ejemplo, una mezcla del 95% de etanol y un 5% de agua tiene un punto de ebullición más bajo que el etanol puro o el agua pura. (p. 414)

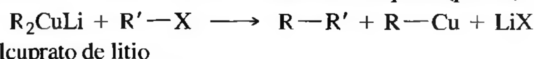
Cetona Compuesto carbonílico con dos grupos alquilo enlazados al grupo carbonilo. (p. 423)

Compuesto organometálico (reactivos organometálicos) Compuestos que contienen átomos metálicos directamente enlazados al carbono. (p. 420)

Derivados de ácido Compuestos relacionados con los ácidos carboxílicos pero que tienen otros grupos atrayentes de electrones en lugar del grupo —OH del ácido. Ejemplos son los **cloruros de ácido**, los **ésteres** y las **amidas**. (p. 426)



Dialquilcuprato de litio (reactivo de Gilman) Reactivo organometálico que se utiliza para obtener alcanos superiores mediante reacción con un haluro de alquilo. (p. 430)



$$R_2CuLi + R'—X \longrightarrow R—R' + R—Cu + LiX$$

dialquilcuprato de litio

Diol Compuesto con dos grupos alcohol —OH. (p. 409)

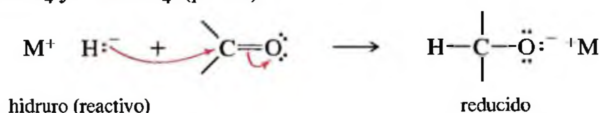
Disulfuro Dímero oxidado de un tiol, R—S—S—R. (p. 439)

Epóxidos (oxiranos) Compuestos que contienen oxígeno formando parte de un anillo de tres miembros. (p. 428)

Fenol Compuesto con un grupo hidroxilo enlazado directamente a un anillo aromático. (p. 406)

Glicol Sinónimo de **diol**. El término «glicol» normalmente se aplica a los 1,2-dioles, también llamados **dioles vecinales**. (p. 409)

Grupo hidroxi (grupo hidroxílico) Grupo —OH de un alcohol. (p. 408)
Hidrofílico («con afinidad para el agua») Atraído por el agua, soluble en agua. (p. 412)
Hidrofóbico («rechazado por el agua») Repelido por el agua, insoluble en agua. (p. 412)
Hidruro Compuesto del hidrógeno con un elemento menos electronegativo, por lo que puede donar el hidrógeno junto con el par de electrones de enlace a un compuesto orgánico insaturado (hidruro, H:⁻). La transferencia de un ión hidruro reduce el compuesto orgánico. Dentro de los hidruros (como reactivos) están incluidos los hidruros simples como el NaH y el LiH, y los hidruros complejos como el $NaBH_4$ y el $LiAlH_4$. (p. 432)



Ión alcóxido Anión (R—Ö:⁻) formado por la desprotonación de un alcohol. (p. 415)

Ión tiolato (mercapturo) Anión (R—S:⁻) formado por la desprotonación de un tiol. (p. 438)
Mercaptano (tiol) Análogo sulfurado de un alcohol, R—SH. (p. 437)
Miscible Soluble en cualquier proporción. (p. 412)
Mofeta Cuadrúpedo omnívoro digitígrado que emite secreciones con olor desagradable debido a la presencia de tioles. (p. 438)
Níquel Raney Aleación finamente divida de níquel y aluminio que ha sido tratada con NaOH para que reaccione todo el aluminio y se obtenga hidrógeno adsorbido sobre níquel en polvo. (p. 435)
Reactivo de Grignard Haluro de alquilmagnesio, representado como R—Mg—X. El reactivo real tiene una estructura más complicada, generalmente es un dímero o un trímero complejado con varias moléculas de disolvente (éter). (p. 421)
Reactivo organolítico Reactivo organometálico de fórmula general R—Li. (p. 421)
Tiol (mercaptano) Análogo sulfurado de un alcohol, R—S—H. (p. 537)

Pautas esenciales para resolver los problemas del Capítulo 10

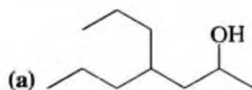
1. Representar y nombrar los alcoholes, fenoles, dioles y tioles.
2. Predecir los puntos de ebullición, acidez y solubilidad de los alcoholes.
3. Explicar cómo transformar alquenos, haluros de alquilo y compuestos carbonílicos en alcoholes.
4. Predecir los productos de hidratación, de hidroboración y de hidroxilación de alquenos.
5. Utilizar reactivos de Grignard y compuestos organometálicos para la síntesis de alcoholes primarios, secundarios y terciarios con el esqueleto de carbono que se requiera.
6. Proponer síntesis de tioles y productos de oxidación de tioles.

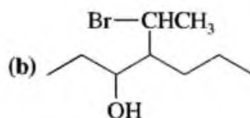
Problemas

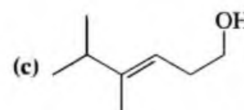
10.30 Defina brevemente cada uno de los siguientes términos y ponga un ejemplo.

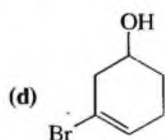
(a) alcohol primario	**(b)** alcohol secundario	**(c)** alcohol terciario
(d) fenol	**(e)** diol	**(f)** glicol
(g) ión alcóxido	**(h)** epóxido	**(i)** reactivo de Grignard
(j) reactivo organolítico	**(k)** cetona	**(l)** aldehído
(m) ácido carboxílico	**(n)** ácido clorhídrico	**(o)** éster
(p) hidruro	**(q)** tiol	**(r)** disulfuro

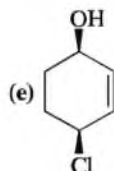
10.31 Diga el nombre sistemático de la IUPAC de cada uno de los siguientes alcoholes y clasifíquelos en primarios, secundarios o terciarios.

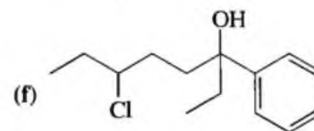
(a) 

(b) 

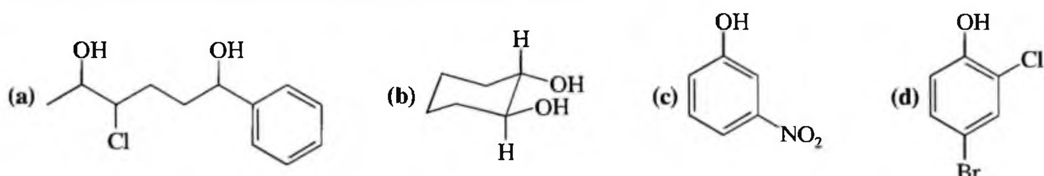
(c) 

(d) 

(e) 

(f) 

10.32 Dé los nombres sistemáticos de los siguientes dioles y fenoles:



10.33 Represente las estructuras de los siguientes compuestos.

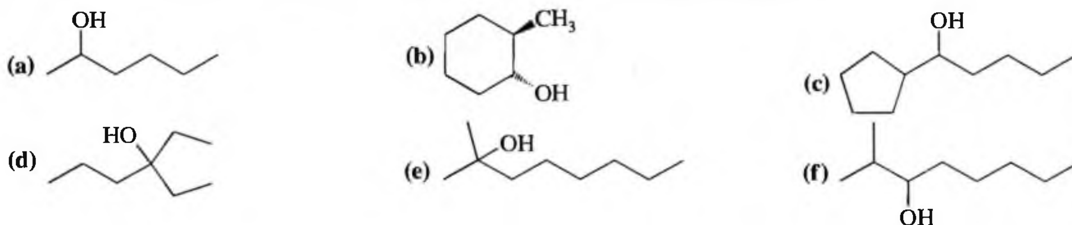
(a) alcohol primario	**(b)** alcohol secundario	**(c)** alcohol terciario
(d) fenol	**(e)** diol	**(f)** glicol
(g) ión alcóxido	**(h)** epóxido	**(i)** reactivo de Grignard
(j) reactivo organolítico	**(k)** cetona	**(l)** aldehído
(m) ácido carboxílico	**(n)** ácido clorhídrico	**(o)** éster
(p) hidruro	**(q)** tiol	**(r)** disulfuro

10.34 Prediga qué miembro de cada par tiene el punto de ebullición más alto y explique el porqué de su predicción.
(a) 1-hexanol o 3,3-dimetl-1-butanol. **(b)** 2-hexanona o 2-hexanol.
(c) 2-hexanol o 1,5-hexanodiol. **(d)** 2-pentanol o 2-hexanol.

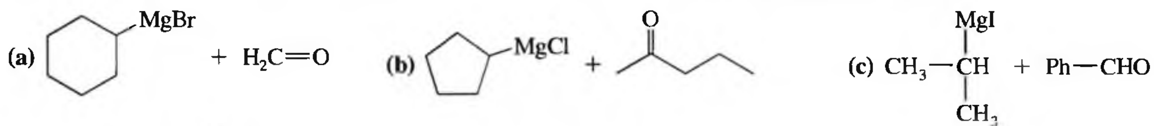
10.35 Prediga qué miembro de cada par es más ácido y explique el porqué de su predicción.
(a) Ciclopentanol o 3-clorofenol. **(b)** Ciclohexanol o 2-clorociclohexanol.
(c) Ciclohexanol o ácido ciclohexano carboxílico. **(d)** 2,2-dimetil-1-butanol o 1-butanol.

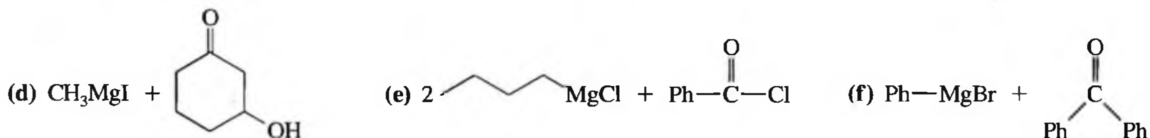
10.36 Prediga qué miembro de cada grupo es más soluble en agua y explique el porqué de su predicción.
(a) 1-butanol, 2-metil-1-propanol o 2-metil-2-propanol.
(b) Clorociclohexano, ciclohexanol o 1,2-ciclohexanodiol.
(c) Clorociclohexano, ciclohexanol o 4-metilciclohexanol.

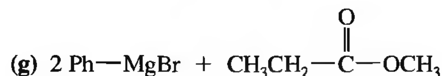
10.37 Explique cómo sintetizaría los alcoholes siguientes a partir de los alquenos apropiados.

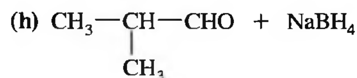


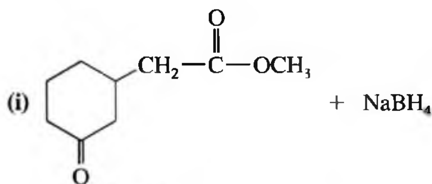
10.38 Represente los productos orgánicos que se podrían obtener a partir de las siguientes reacciones (después de la hidrólisis):

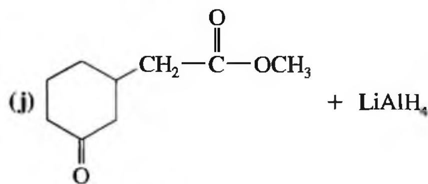


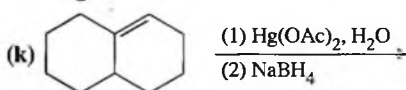


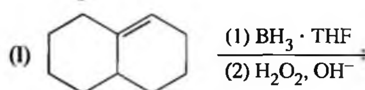


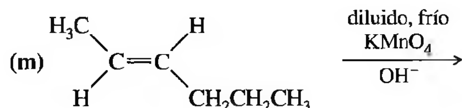


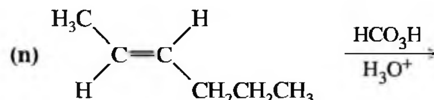


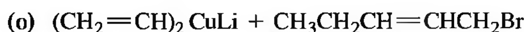




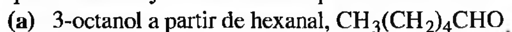


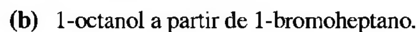
(m) 

(n) 


(o) $(CH_2{=}CH)_2CuLi + CH_3CH_2CH{=}CHCH_2Br$

10.39 Explique cómo utilizaría la síntesis de Grignard para preparar los siguientes alcoholes a partir de las sustancias iniciales que se indican y otros reactivos que sean necesarios.


(a) 3-octanol a partir de hexanal, $CH_3(CH_2)_4CHO$


(b) 1-octanol a partir de 1-bromoheptano.


(c) 1-ciclohexiletanol a partir de acetaldehído, CH_3CHO.


(d) 2-ciclohexiletanol a partir de bromociclohexano.

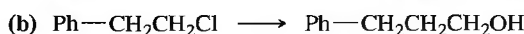

(e) Alcohol bencílico (Ph—CH_2—OH) a partir de bromobenceno (Ph—Br).

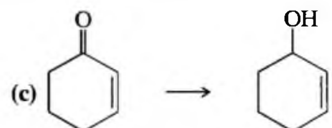
(f) 

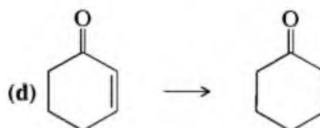

(g) Ciclopentilfenilmetanol a partir de benzaldehído (Ph—CHO).

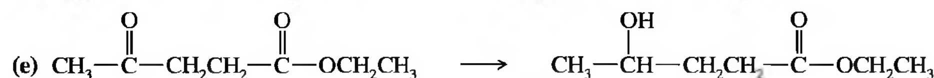
10.40 Explique cómo realizaría las siguientes transformaciones. Puede utilizar reactivos adicionales en caso de necesitarlos.

(a) 


(b) Ph—CH_2CH_2Cl ⟶ Ph—$CH_2CH_2CH_2OH$

(c) 

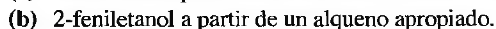
(d) 

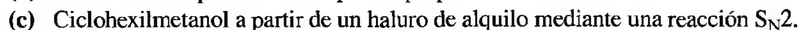
(e) 

(f) 

10.41 Explique cómo sintetizaría:

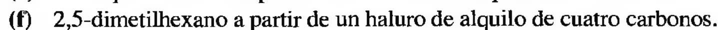

(a) 2-feniletanol por adición de formaldehído a un reactivo de Grignard apropiado.


(b) 2-feniletanol a partir de un alqueno apropiado.

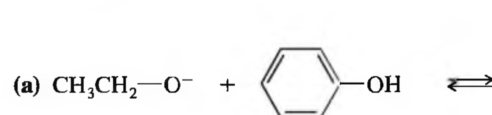

(c) Ciclohexilmetanol a partir de un haluro de alquilo mediante una reacción S_N2.

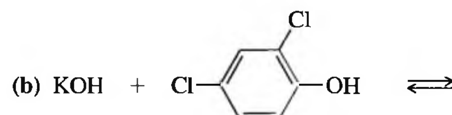

(d) 3-ciclohexil-1-propanol por adición de óxido de etileno a un reactivo de Grignard apropiado.


(e) *Cis*-2-penten-1-tiol a partir de un haluro de alquenilo adecuado.

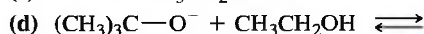

(f) 2,5-dimetilhexano a partir de un haluro de alquilo de cuatro carbonos.

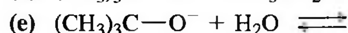
10.42 Complete las siguientes reacciones ácido-base. En cada caso, indique si el equilibrio favorece los reactivos o los productos y razónelo.

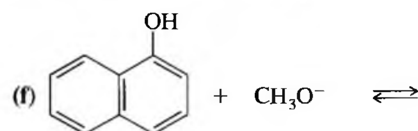
(a) 

(b) 

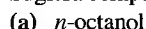

(c) $KOH + CH_3CH_2OH$ ⇄

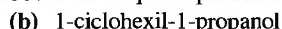

(d) $(CH_3)_3C—O^- + CH_3CH_2OH$ ⇄

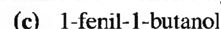

(e) $(CH_3)_3C—O^- + H_2O$ ⇄

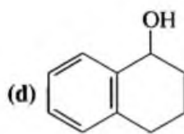
(f) 

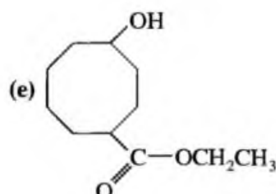
10.43 Sugiera compuestos carbonílicos y agentes reductores que se puedan utilizar para obtener los alcoholes siguientes:

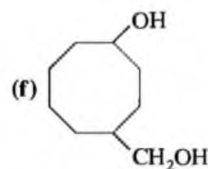

(a) *n*-octanol


(b) 1-ciclohexil-1-propanol

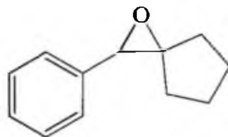

(c) 1-fenil-1-butanol

(d) 

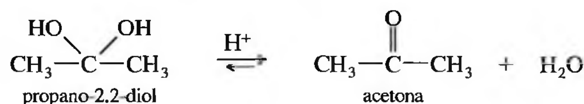
(e) 

(f) 

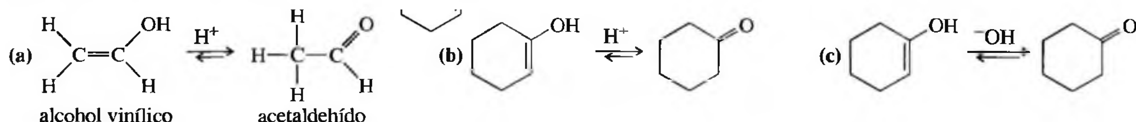
10.44 Explique cómo sintetizaría el compuesto siguiente a partir de cualquier sustancia inicial que no contenga más de seis átomos de carbono.



***10.45** Los dioles geminales, o 1,1-dioles, generalmente son inestables, pierden agua espontáneamente y se transforman en compuestos carbonílicos; por lo tanto, los dioles geminales se comparan con formas de cetonas y aldehídos hidratadas. Proponga un mecanismo para la pérdida de agua, catalizada por un ácido, del propano-2,2-diol para dar lugar a acetona.



***10.46** Los alcoholes vinílicos generalmente son inestables, rápidamente se isomerizan a compuestos carbonílicos. Proponga mecanismos para las siguientes isomerizaciones.

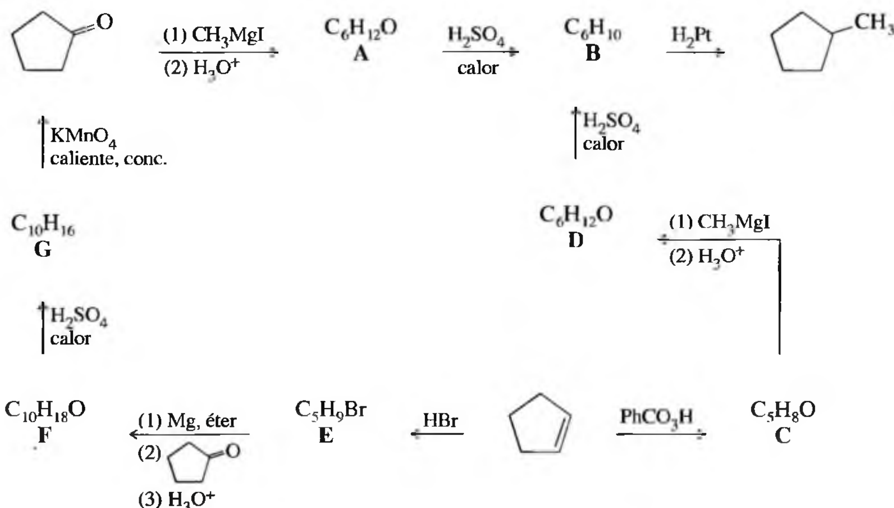


***10.47** El compuesto **A** ($C_7H_{11}Br$) se trata con magnesio en éter para obtener **B** ($C_7H_{11}MgBr$), que reacciona violentamente con D_2O para dar 1-metilciclohexeno con un átomo de deuterio en el grupo metilo (**C**). La reacción de **B** con acetona (CH_3COCH_3) seguida de hidrólisis da **D** ($C_{10}H_{18}O$). Calentando **D** con H_2SO_4 concentrado se obtiene **E** ($C_{10}H_{16}$), que decolora el bromo con el que se obtiene **F** ($C_{10}H_{16}Br_4$). **E** experimenta una hidrogenación con exceso de hidrógeno y platino como catalizador dando lugar a isobutilciclohexano. Determine las estructuras de los compuestos (desde **A** hasta **F**) y razone todo el planteamiento de las reacciones.

***10.48** Los reactivos de Grignard reaccionan lentamente con oxetano para producir alcoholes primarios. Proponga un mecanismo para esta reacción y sugiera por qué el oxetano reacciona con los reactivos de Grignard si la mayoría de los éteres no lo hacen.

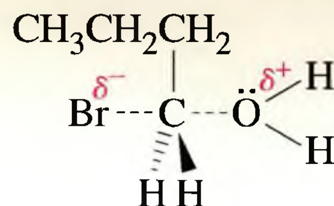


***10.49** Determine las estructuras de los compuestos (desde A hasta G) incluyendo la estereoquímica cuando sea menester.



CAPÍTULO 11

Reacciones de los alcoholes



Los alcoholes son compuestos orgánicos importantes porque el grupo hidroxilo se puede convertir en prácticamente cualquier otro grupo funcional. En el Capítulo 10 se han estudiado las reacciones de formación de alcoholes. En este capítulo, se estudiarán las reacciones de los alcoholes y los mejores reactivos para convertirlos en otra clase de compuestos. La Tabla 11.1 resume los tipos de reacciones que experimentan los alcoholes y los productos que se obtienen.

TABLA 11.1 Tipos de reacciones de los alcoholes

R—OH $\xrightarrow{\textit{tipo de reacción}}$ *Producto*

R—OH	$\xrightarrow{\text{deshidratación}}$	alquenos	R—OH	$\xrightarrow{\text{esterificación}}$	R—O—C(=O)—R′ ésteres
R—OH	$\xrightarrow{\text{oxidación}}$	cetonas, aldehídos, ácidos	R—OH	$\xrightarrow{\text{tosilación}}$	R—OTs tosilatos (buen grupo saliente)
R—OH	$\xrightarrow{\text{sustitución}}$	R—X haluros			
R—OH	$\xrightarrow{\text{reducción}}$	R—H alcanos	R—OH	(1) formación de alcóxido → (2) R′X	R—O—R′ éteres

11.1 Estados de oxidación de los alcoholes y de los grupos funcionales relacionados

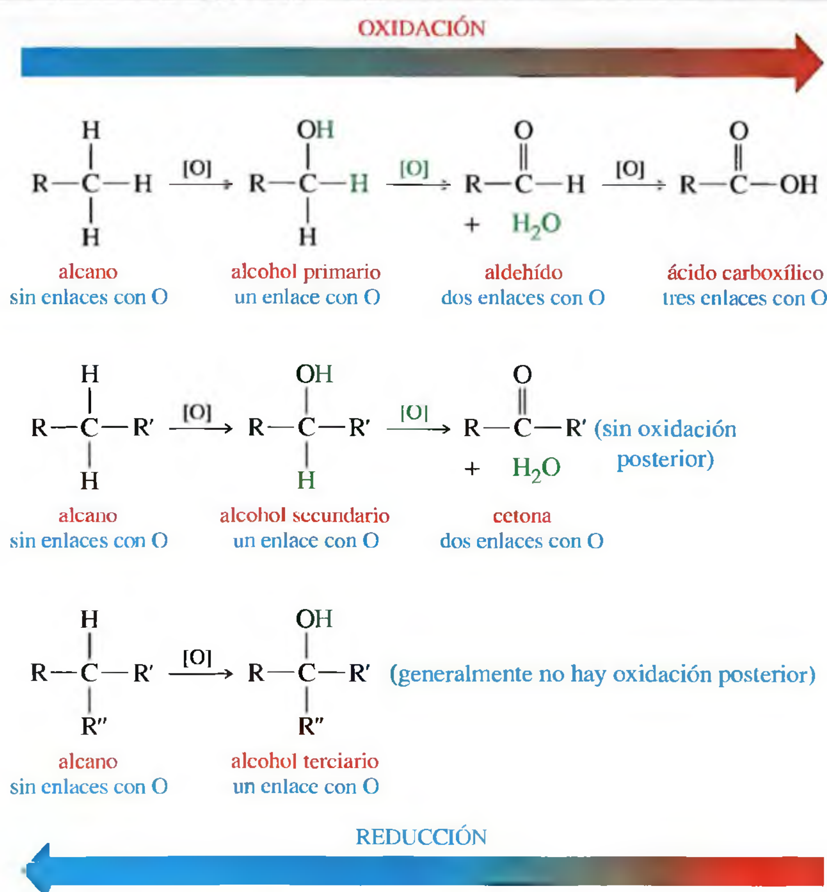
La oxidación de alcoholes da lugar a cetonas, aldehídos y ácidos carboxílicos, grupos funcionales muy versátiles que experimentan una gran variedad de reacciones de adición. Por estas razones, las oxidaciones de los alcoholes son unas de las reacciones orgánicas más frecuentes.

En química inorgánica, se piensa en la oxidación como una pérdida de electrones y en una reducción como una ganancia de electrones; por ejemplo, los iones Cr^{6+} se reducen a iones Cr^{3+}, por ganancia de tres electrones. Sin embargo, la mayoría de los compuestos orgánicos no tienen carga, por lo que hablar de ganancia o pérdida de electrones en las reacciones de reducción y oxidación, respectivamente, no es muy intuitivo. En química orgánica se puede concebir la oxidación como la consecuencia de la adición de un agente oxidante (O_2, Br_2, etc.) y la reducción como la consecuencia de la adición de un agente reductor (H_2, $NaBH_4$, etc.). Se suelen utilizar las siguientes reglas, basadas en el cambio de la fórmula de la sustancia:

OXIDACIÓN: adición de O o de O_2, pérdida de H_2, adición de X_2 (halógenos).

REDUCCIÓN: adición de H_2 (o de H^-), pérdida de O o de O_2, pérdida de X_2.

NI OXIDACIÓN NI REDUCCIÓN: la adición o pérdida de H^+, H_2O, HX, etc., nunca es una oxidación o una reducción.



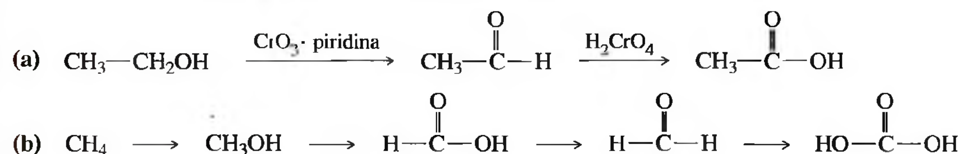
▶ Figura 11.1
Un alcohol está más oxidado que un alcano, pero menos que los compuestos carbonílicos como las cetonas, aldehídos o ácidos. La oxidación de un alcohol primario da lugar a un aldehído y la posterior oxidación de éste a un ácido. Los alcoholes secundarios son oxidados a cetonas. Los alcoholes terciarios no pueden ser oxidados sin que haya ruptura de enlaces carbono-carbono.

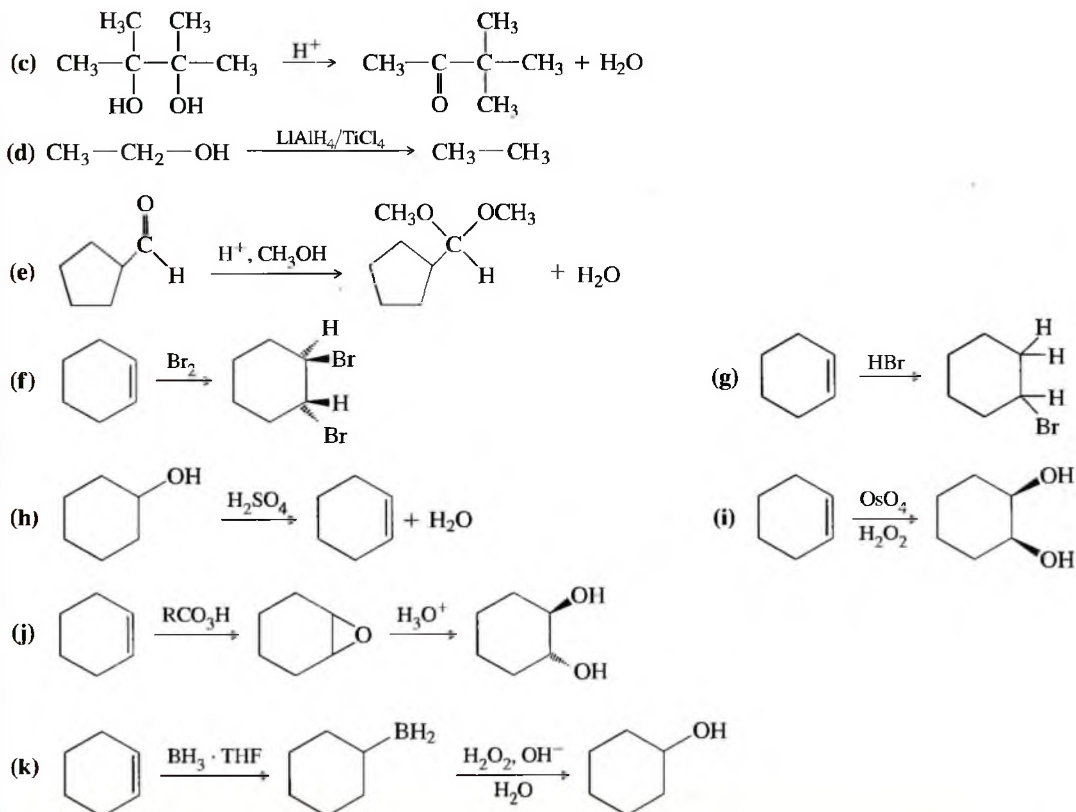
Se puede decir que la oxidación o reducción de un alcohol se produce, respectivamente, aumentando o disminuyendo el número de enlaces C—O del átomo de carbono. Por ejemplo, en un alcohol primario el átomo de carbono carbinol (C—OH) tiene un enlace con el oxígeno; en un aldehído, el carbono carbonílico tiene dos (más oxidado) y en un ácido, tiene tres. La oxidación de un alcohol generalmente convierte los enlaces C—H en enlaces C—O. Si se transforma un alcohol en un alcano, el carbono carbinol pierde su enlace con el oxígeno y gana otro enlace con el hidrógeno.

La Figura 11.1 compara los estados de oxidación de alcoholes primarios, secundarios o terciarios con los que se obtienen por oxidación o reducción. El símbolo [O] indica un agente oxidante específico. Observe que la oxidación de un alcohol primario o secundario forma un grupo carbonilo (C=O) debido a la eliminación de dos átomos de hidrógeno: uno del carbono carbinol y el otro del grupo hidroxilo. Un alcohol terciario se oxida con dificultad ya que no hay hidrógenos disponibles en el carbono carbinol.

PROBLEMA 11.1

Clasifique cada reacción como una oxidación, una reducción o ninguna de las dos.



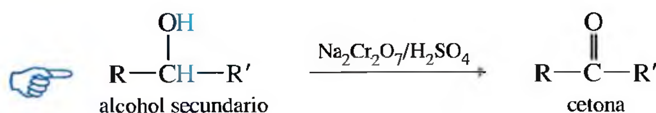


11.2 Oxidación de los alcoholes

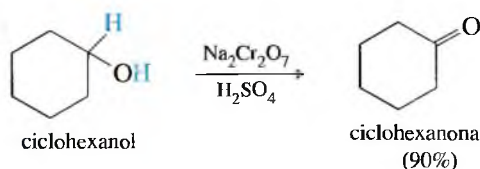
Los alcoholes primarios y secundarios se oxidan fácilmente mediante distintos tipos de reactivos, incluyendo reactivos de cromo, permanganato, ácido nítrico e incluso lejía (NaOCl, hipoclorito de sodio). La elección de un reactivo depende de la cantidad y el valor del alcohol. Se utilizan oxidantes baratos para las oxidaciones a gran escala de alcoholes simples y baratos. Los reactivos selectivos y más efectivos se utilizan, independientemente del coste, para alcoholes valiosos, de alto valor añadido y que puedan tener otros grupos funcionales. En este capítulo sólo se estudiarán aquellos oxidantes que tienen un amplio campo de utilización y que poseen alta selectividad. El estudio de los oxidantes se puede extender posteriormente para incluir otros reactivos adicionales menos frecuentes.

11.2A Oxidación de alcoholes secundarios

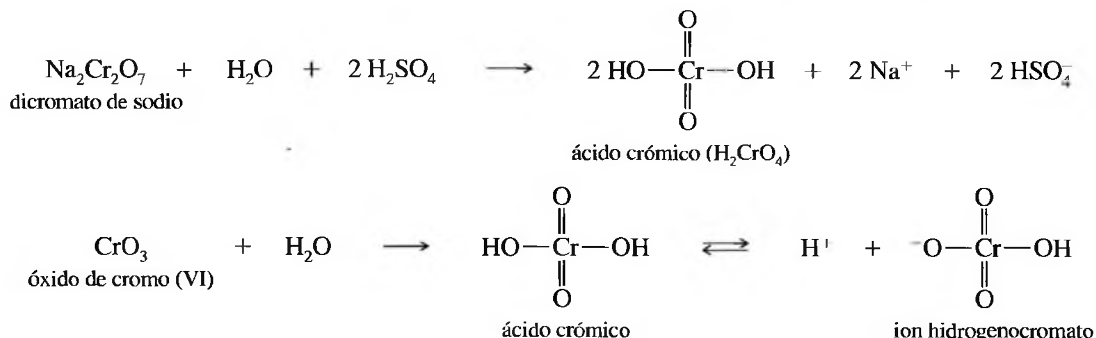
Los alcoholes secundarios se oxidan fácilmente, obteniéndose excelentes rendimientos de cetonas. El **ácido crómico** suele ser el mejor reactivo para las oxidaciones de alcoholes secundarios en el laboratorio.



Ejemplo

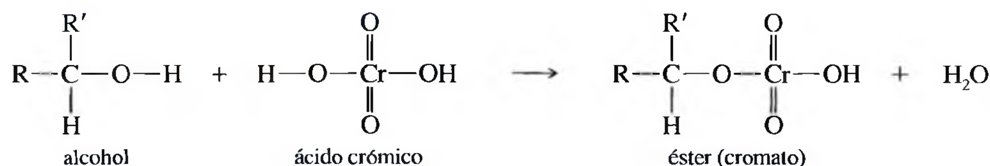


El reactivo ácido crómico se prepara disolviendo dicromato de sodio ($Na_2Cr_2O_7$) en una mezcla de ácido sulfúrico y agua. Probablemente, la especie activa de la mezcla es el ácido crómico, H_2CrO_4, o el ión hidrogenocromato, $HCrO_4^-$. Si se añade óxido de cromo (VI) (CrO_3) a ácido sulfúrico diluido se consigue el mismo resultado.

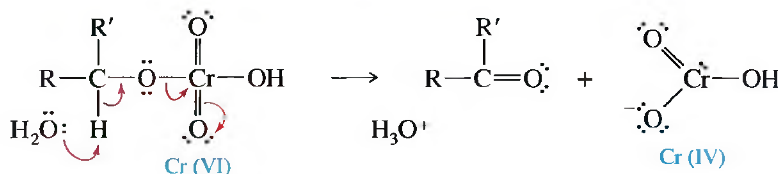


El mecanismo de la oxidación por ácido crómico probablemente incluye la formación de un éster entre el ácido crómico y el alcohol. La eliminación de este éster (cromato) da lugar a la cetona. En la eliminación, el carbono carbinol retiene su átomo de oxígeno, pero pierde su hidrógeno y gana el segundo enlace con el oxígeno.

Formación del éster (cromato)



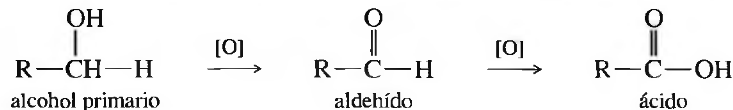
Eliminación del éster del ácido crómico y oxidación del carbono carbinol



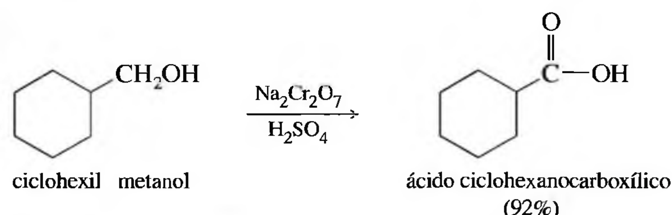
Las especies de cromo (IV) formadas posteriormente reaccionan para dar lugar a la forma reducida estable de cromo (III). Tanto el dicromato de sodio como el ácido crómico son de color naranja, mientras que el ión cromo (III) (Cr^{3+}) es de un color verde o verde azulado. Se puede seguir la evolución de una oxidación con ácido crómico observando el cambio de color desde el naranja, pasando por varios tonos verdes, hasta el verde azulado. De hecho, el cambio de color observado con el ácido crómico se puede utilizar como ensayo para evaluar la presencia de un alcohol oxidable en una sustancia.

11.2B Oxidación de alcoholes primarios

La oxidación de un alcohol primario inicialmente forma un aldehído; sin embargo, al contrario que las cetonas, los aldehídos se oxidan fácilmente para dar lugar a ácidos carboxílicos.

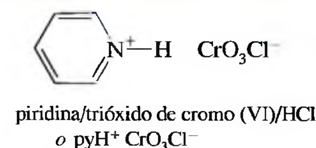


La obtención de un aldehído suele ser difícil, ya que la mayoría de los agentes oxidantes que oxidan los alcoholes también oxidan los aldehídos. El ácido crómico normalmente oxida un alcohol primario hasta ácido carboxílico.

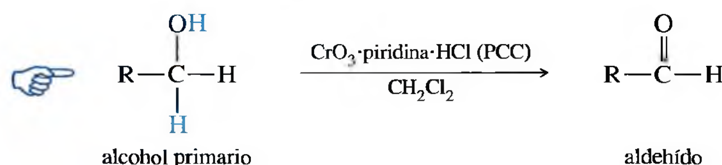


Un reactivo oxidante mejor para la oxidación de un alcohol primario a aldehído es el **clorocromato de piridinio (PCC[1])**, un complejo de óxido de cromo (VI) con piridina y HCl. El CCP oxida la mayoría de los alcoholes primarios a aldehídos con excelentes rendimientos. Al contrario que la mayoría de los oxidantes, el PCC es soluble en disolventes no polares como el diclorometano (CH_2Cl_2), que es un excelente disolvente de la mayoría de los compuestos orgánicos. El PCC también puede servir como reactivo suave para oxidar alcoholes secundarios a cetonas.

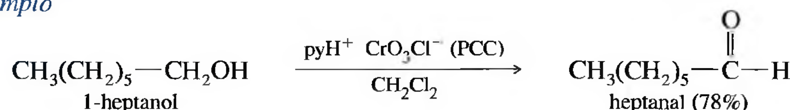
Clorocromato de piridinio (PCC):



piridina/trióxido de cromo (VI)/HCl
o pyH^+ CrO_3Cl^-



Ejemplo



11.2C Resistencia de los alcoholes terciarios a la oxidación

La oxidación de los alcoholes terciarios no es una reacción importante en química orgánica. Los alcoholes terciarios no tienen átomos de hidrógeno en el átomo de carbono carbinol, por lo que la oxidación transcurre con la ruptura de enlaces carbono-carbono. Estas oxidaciones requieren condiciones severas y se obtienen mezclas de productos.

El **ensayo del ácido crómico** sirve para distinguir los alcoholes primarios y secundarios de los alcoholes terciarios, debido a la resistencia de estos últimos a la oxidación. Cuando se añade ácido crómico a un alcohol primario o secundario, el color naranja cambia a verde o a azul; cuando este reactivo se le añade a una sustancia no oxidable (como un alcohol terciario, una cetona o un alcano), no se observa un cambio inmediato de color.

Resumen de las oxidaciones de alcoholes

Sustancia oxidable	Producto	Reactivo
alcohol secundario	cetona	ácido crómico (o PCC)
alcohol primario	aldehído	PCC
alcohol primario	ácido	ácido crómico

PROBLEMA 11.2

Prediga los productos de las reacciones de los siguientes compuestos con ácido crómico y también con PCC.

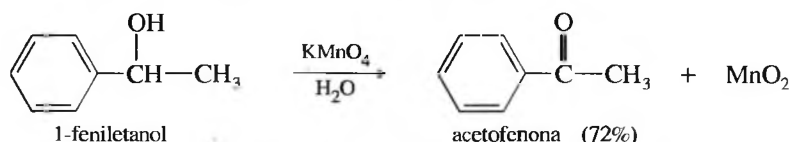
(a) ciclohexanol
(b) 1-metilciclohexanol
(c) 2-metilciclohexanol
(d) ciclohexanona
(e) ciclohexano
(f) ácido acético, CH_3COOH
(g) etanol
(h) acetaldehído, CH_3CHO

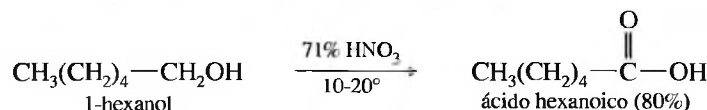
[1] *Nota de los traductores:* PCC es el acrónimo de Pyridinium Chlorochromate.

11.3 Métodos adicionales de oxidación de alcoholes

Se han desarrollado muchos procedimientos y otros reactivos para oxidar los alcoholes. Algunos simplemente son modificaciones de los procedimientos que ya se han visto; por ejemplo, el **reactivo de Collins** es un complejo de óxido de cromo (VI) y piridina, la versión original del PCC; el **reactivo de Jones** es una forma suave de ácido crómico: una solución de ácido crómico diluido en acetona.

Otros dos oxidantes fuertes son el permanganato de potasio y el ácido nítrico. Estos reactivos son más baratos que los reactivos de cromo y oxidan los alcoholes secundarios a cetonas y los alcoholes primarios a ácidos carboxílicos. Cuando se utilizan estos reactivos, las condiciones de reacción se han de controlar cuidadosamente, ya que si las condiciones son enérgicas se romperán los enlaces carbono-carbono adyacentes.





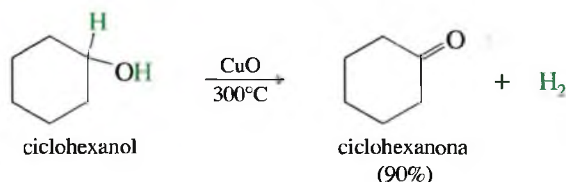
El método que quizás sea más barato para oxidar alcoholes es la deshidrogenación: eliminación de dos átomos de hidrógeno. Esta reacción industrial se produce a alta temperatura, utilizando cobre u óxido de cobre como catalizador. El hidrógeno que se desprende se puede vender o utilizarlo para reducciones en la propia planta industrial. La principal limitación de la deshidrogenación es la poca estabilidad que tienen los compuestos orgánicos a temperaturas de 300°C. *La deshidrogenación no es apropiada para la síntesis en el laboratorio.*



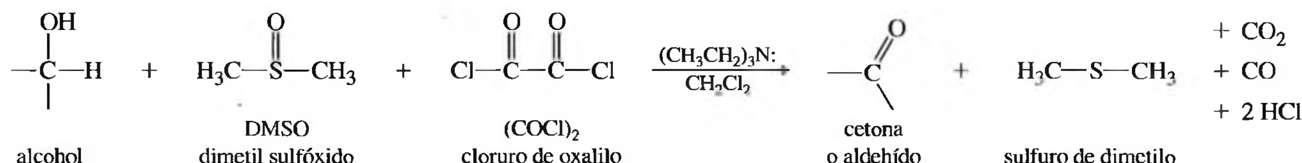
Una pequeña celda de combustible en este alcoholímetro portátil cataliza la oxidación del etanol por el oxígeno del aire. La oxidación genera una corriente eléctrica que es proporcional a la concentración de etanol en la muestra.



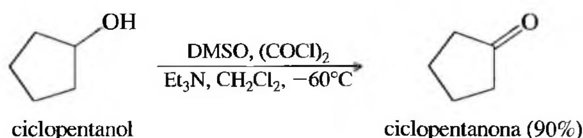
Ejemplo

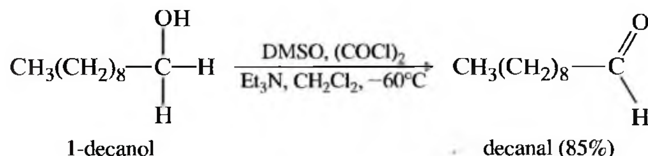


La **oxidación de Swern** utiliza dimetilsulfóxido (DMSO) como agente oxidante para transformar los alcoholes en cetonas o aldehídos. El DMSO y el cloruro de oxalilo se añaden al alcohol a baja temperatura, seguido de una base impedida como la trimetilamina. Los alcoholes secundarios se oxidan a cetonas y los alcoholes primarios se oxidan a aldehídos (deteniéndose la oxidación en este estado). Todos los subproductos de esta reacción son volátiles y se separan fácilmente de los productos orgánicos.



Ejemplos





PROBLEMA 11.3

La oxidación de Swern es una buena alternativa al PCC, que evita la utilización de reactivos de cromo como oxidantes.

(a) Determine qué especies se oxidan y cuáles se reducen en la oxidación de Swern.
(b) En la Sección 8.15B se estudió la adición de sulfuro de dimetilo a un ozónido después de la ozonólisis, ¿qué función tenía?

PROBLEMA 11.4

¿Qué es lo que hace que la deshidrogenación pueda transcurrir a 300°C pero no a 25°C?

(a) ¿Se debe a que la cinética, la termodinámica o los dos factores son desfavorables a 25°C? *Sugerencia:* ¿la reacción inversa es favorable a 25°C?
(b) ¿Cuál de estos dos factores (cinético o termodinámico) mejora a medida que la temperatura aumenta?
(c) Explique los cambios en la cinética o en la termodinámica de esta reacción cuando aumenta la temperatura.

PROBLEMA 11.5

Represente la estructura del producto (o productos) cuando cada uno de los siguientes alcoholes reacciona con (1) $Na_2Cr_2O_7/H_2SO_4$; (2) PCC; (3) $KMnO_4$, ^{-}OH.

(a) 1-octanol **(b)** 3-octanol
(c) 2-ciclohexen-1-ol **(d)** 1-metilciclohexanol

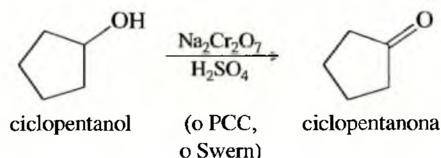
SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS
Es conveniente revisar la tabla resumen de la página 449. Recuerde que el permanganato además de oxidar los alcoholes también oxida los alquenos.

PROBLEMA RESUELTO 11.1

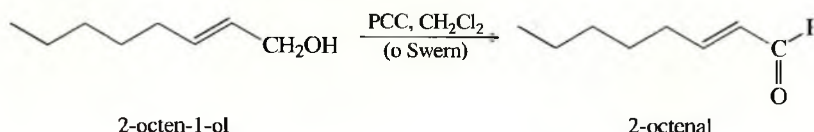
Sugiera el método más apropiado para cada una de las siguientes síntesis de laboratorio:

(a) ciclopentanol ⟶ ciclopentanona

Hay muchos reactivos que oxidan los alcoholes secundarios a cetonas; sin embargo, para una síntesis en el laboratorio, la deshidrogenación no es práctica y el coste no tiene tanta importancia como en la industria. En la mayoría de los laboratorios hay óxido de cromo (VI) o dicromato de sodio, por lo que se puede utilizar la oxidación con ácido crómico. También se podría utilizar PCC o la oxidación de Swern, a pesar de que estos reactivos son más complicados de preparar y de usar.



(b) 2-octen-1-ol ⟶ 2-octenal (*véase* estructura abajo)
Esta síntesis requiere más cuidado. El aldehído se oxida fácilmente a ácido carboxílico y el doble enlace reacciona con agentes oxidantes tales como el $KMnO_4$, por lo que en este caso es conveniente utilizar PCC o bien la oxidación de Swern.



2-octen-1-ol 2-octenal

PROBLEMA 11.6

Sugiera el método más apropiado para cada una de las siguientes síntesis de laboratorio:
(a) 1-butanol → butanal, $CH_3CH_2CH_2CHO$
(b) 1-butanol → ácido butanoico, $CH_3CH_2CH_2COOH$
(c) 2-butanol → 2-butanona, $CH_3COCH_2CH_3$
(d) 2-buten-1-ol → 2-butenal, $CH_3CH{=}CH{-}CHO$
(e) 2-buten-1-ol → ácido 2-butenoico, $CH_3CH{=}CH{-}COOH$
(f) 1-metilciclohexanol → 2-metilciclohexanona (varios pasos)

11.4 Oxidación biológica de los alcoholes

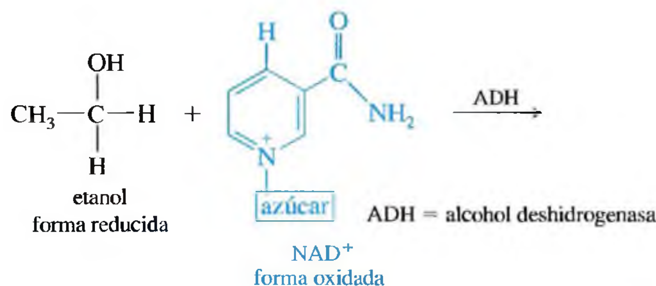
El etanol, a pesar de que es el alcohol menos tóxico, es una sustancia que posee un cierto grado de toxicidad a una determinada dosis. Cuando se experimenta una intoxicación aguda de alcohol, se dice que es una intoxicación etílica (embriaguez). Además, la toxicidad crónica del etanol conduce a la degeneración del tejido hepático y del SNC. Los animales a veces consumen alimentos fermentados que contienen alcohol, su cuerpo debe destoxificar cualquier alcohol para evitar que pase a la sangre y al cerebro; para que esto se produzca, el hígado tiene unas enzimas llamadas **alcohol-deshidrogenasas (ADH)**.

La alcohol-deshidrogenasa cataliza una reacción de oxidación: la eliminación de dos átomos de hidrógeno de la molécula de alcohol. El agente oxidante se conoce como **dinucleótido nicotinamida-adenina** (NAD). El NAD se encuentra de dos formas: la forma oxidada, llamada NAD^+, y la forma reducida, llamada NADH. La siguiente ecuación muestra cómo el etanol es oxidado a aldehído y el NAD^+ se reduce a NADH. Una oxidación posterior, catalizada por el enzima aldehído-deshidrogenasa (ALDH), transforma el acetaldehído en ácido acético, un metabolito.

El NAD^+ es un derivado de la vitamina B_3 conocido como niacina. Debido a esto, hay un malentendido cuando se piensa que tomando grandes suplementos de niacina antes de beber alcohol se aligeran los efectos del mismo. El metabolismo es más complejo de lo que esta idea sugiere.



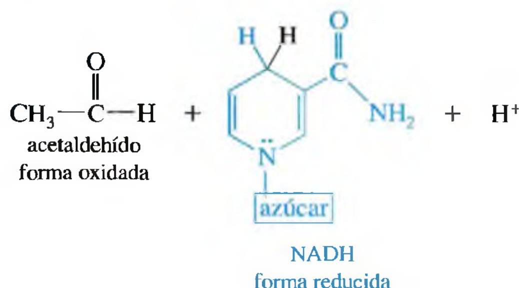
ácido nicotínico
(niacina)



etanol
forma reducida

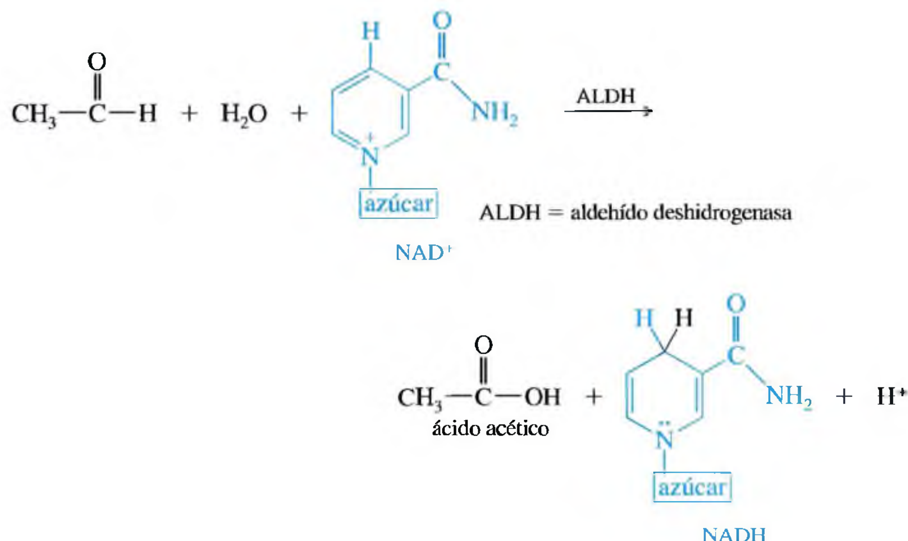
ADH = alcohol deshidrogenasa

NAD^+
forma oxidada

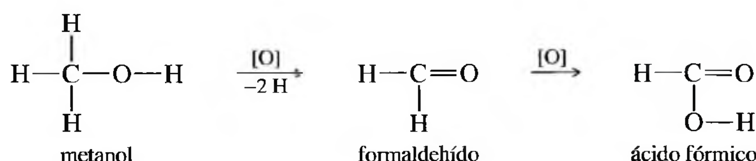


acetaldehído
forma oxidada

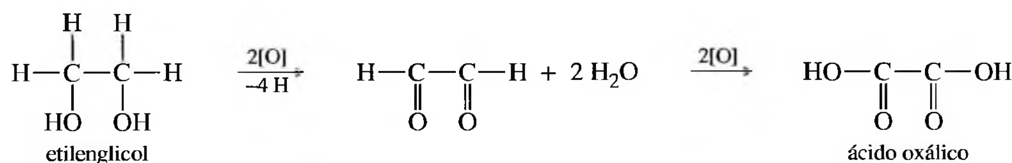
NADH
forma reducida



Estas oxidaciones se producen con la mayoría de los alcoholes primarios. Desgraciadamente, los productos de oxidación de otros alcoholes pueden ser más tóxicos que el ácido acético. El metanol primero se oxida a formaldehído y a continuación a ácido fórmico. Estos dos compuestos son más tóxicos que el metanol.



El etilenglicol es un diol tóxico. Su producto de oxidación es el ácido oxálico, compuesto tóxico que se encuentra en las hojas de ruibarbo y en muchas otras plantas.



Cada año se producen muchos envenenamientos por metanol y por etilenglicol. El metanol se oxida a ácido fórmico, que puede causar ceguera y la muerte. El etilenglicol, componente de los anticongelantes para automóviles, por su sabor dulce, puede propiciar el envenenamiento por ingestión. Cuando el etilenglicol se ha metabolizado a ácido oxálico, los riñones dejan de funcionar, causando la muerte.

El tratamiento para el envenenamiento con metanol o con etilenglicol es el mismo; al paciente se le dan infusiones intravenosas de etanol diluido. El sitio activo del enzima ADH es bloqueado o «saturado» por el etanol, dando tiempo a que los riñones eliminen la mayor parte del metanol (o etilenglicol) antes de que pueda ser oxidado a ácido fórmico (o ácido oxálico). Éste es un ejemplo de la *inhibición competitiva* de un enzima. El enzima cataliza tanto la oxidación del metanol como la del etanol, pero una gran cantidad de etanol se fija al enzima, dando tiempo a que se elimine la mayor parte del metanol antes de que sea oxidado.

PROBLEMA 11.7

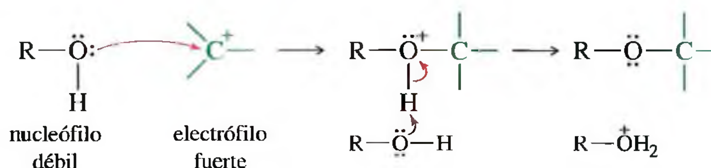
Un alcohólico crónico requiere una dosis mucho mayor de etanol como antídoto para el envenenamiento por metanol que un paciente no alcohólico. Sugiera una explicación para esta dosis superior del inhibidor competitivo para un alcohólico.

PROBLEMA 11.8

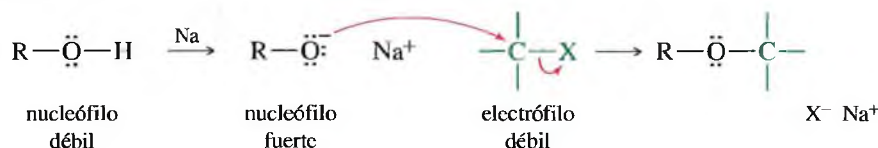
Al contrario que el etilenglicol, el propilenglicol (propano-1,2-diol) no es tóxico porque es oxidado a un metabolito endógeno. Represente las estructuras de los productos de oxidación biológica del propilenglicol.

11.5 Los alcoholes como nucleófilos y electrófilos: formación de tosilatos

Una de las razones por la que los alcoholes son intermedios químicos versátiles es porque reaccionan como nucleófilos y como electrófilos. El siguiente esquema muestra un alcohol reaccionando como un nucleófilo débil, enlazándose a un electrófilo fuerte (en este caso, un carbocatión).

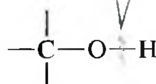


Un alcohol se transforma fácilmente en un nucleófilo fuerte mediante la formación de su ión alcóxido. El ión alcóxido puede atacar a un electrófilo más débil, como un haluro de alquilo.

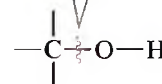


En los dos casos, el enlace O—H se rompe cuando un alcohol reacciona como nucleófilo débil o cuando forma el alcóxido para reaccionar como nucleófilo fuerte; por el contrario, cuando un alcohol reacciona como electrófilo, es el enlace C—O el que se rompe.

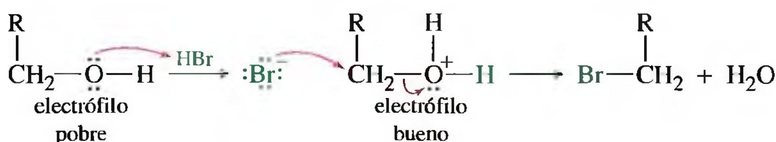
este enlace se rompe cuando los alcoholes reaccionan como nucleófilos



este enlace se rompe cuando los alcoholes reaccionan como electrófilos

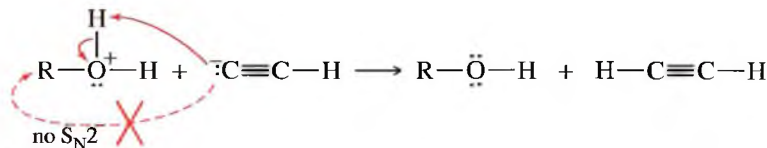


Un alcohol es un electrófilo débil porque el grupo hidroxilo es un grupo saliente pobre. El grupo hidroxilo se convierte en un buen grupo saliente (H_2O) cuando se protona; por ejemplo, el HBr reacciona con un alcohol primario por un ataque S_N2 del bromuro al alcohol protonado. Observe que en esta reacción se rompe el enlace C—O.

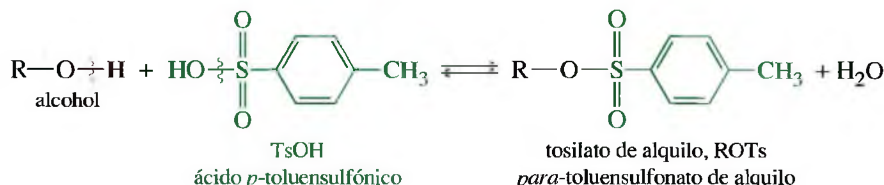


La desventaja de utilizar un alcohol protonado es que se requiere una solución fuertemente ácida para protonar el alcohol. A pesar de que los iones haluro son estables en medio ácido, hay pocos nucleófilos que sean estables en soluciones fuertemente ácidas. La mayor parte de los nucleófilos fuertes también son bases y pueden abstraer un protón al

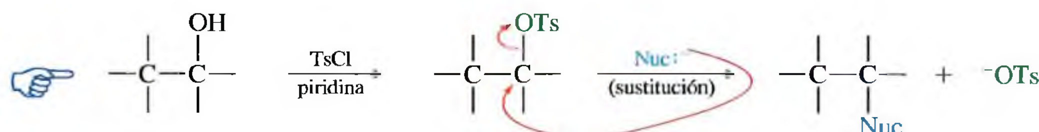
ácido. Una vez que está protonado, el reactivo ya no tiene carácter nucleofílico. Por ejemplo, un ión acetiluro se protonaría instantáneamente si se le añadiese un alcohol protonado.



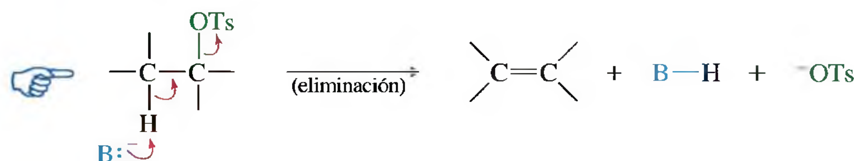
¿Cómo se puede convertir un alcohol en un electrófilo que sea compatible con nucleófilos básicos? Se puede convertir en un haluro de alquilo o en su éster tosilato. Un **éster tosilato** (representado como ROTs) es el producto de condensación de un alcohol con ácido *p*-toluensulfónico (representado como TsOH).



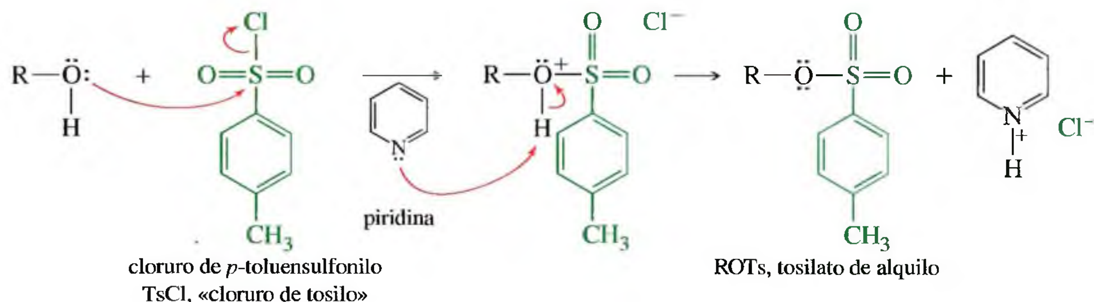
El grupo tosilato es un grupo saliente excelente y los tosilatos de alquilo experimentan sustituciones y eliminaciones mejor que los haluros de alquilo. En muchos casos, un tosilato es más reactivo que el haluro de alquilo correspondiente.



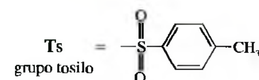
o eliminación:

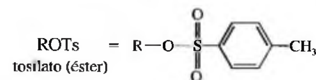


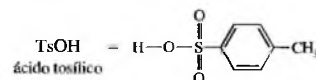
Los tosilatos se obtienen a partir de los alcoholes y cloruro de tosilo (TsCl) en piridina, como se muestra a continuación. Esta reacción proporciona rendimientos mucho más altos que la reacción con TsOH. El mecanismo de la formación de un tosilato indica que el enlace C—O del alcohol permanece intacto a lo largo de la reacción y que el alcohol retiene su configuración estereoquímica. La piridina sirve como base orgánica para eliminar el HCl que se forma en la reacción, previniendo la protonación del alcohol y que se produzcan reacciones colaterales.

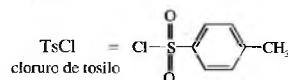


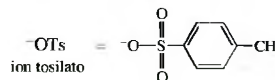
SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS



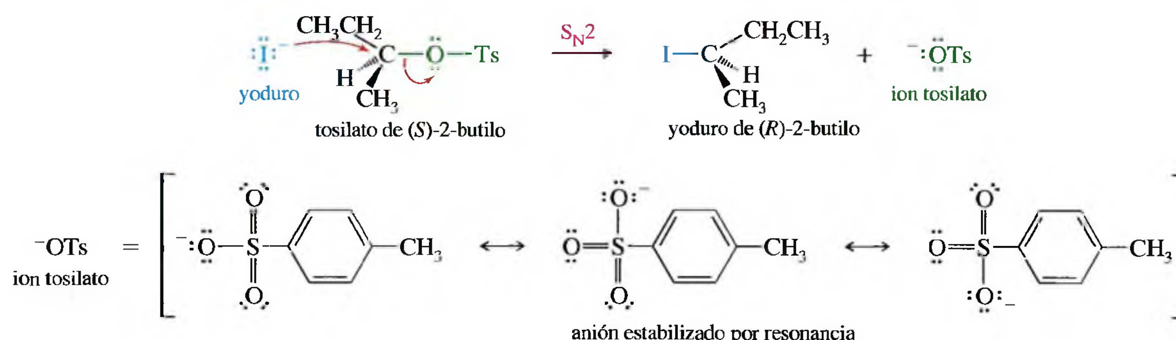






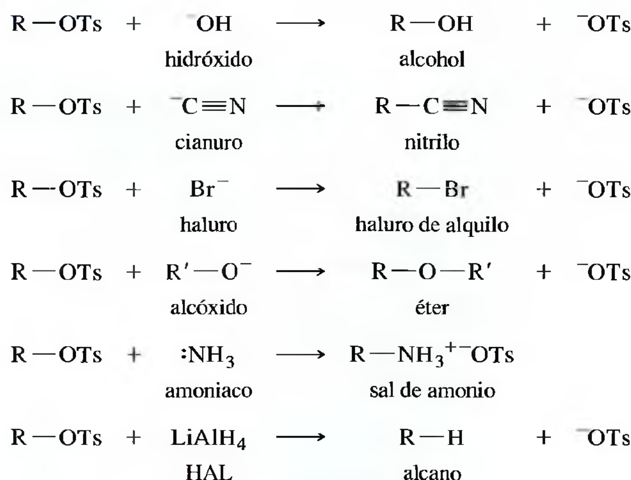


La siguiente reacción muestra el desplazamiento S_N2 del ión tosilato ($^-$OTs) del tosilato de (*S*)-2-butilo con inversión de configuración. El ión tosilato es un anión particularmente estable, con su carga negativa deslocalizada sobre tres átomos de oxígeno.



Igual que los haluros, el grupo saliente tosilato es desplazado por una gran variedad de nucleófilos. En los métodos sintéticos, las sustituciones nucleofílicas se llevan a cabo preferentemente mediante procesos S_N2 (nucleófilo fuerte) en lugar de procesos S_N1, para evitar productos de reordenamiento. Las siguientes reacciones muestran los desplazamientos S_N2 de los tosilatos. En cada caso, si la sustitución ha de predominar sobre la eliminación, *R* ha de ser un grupo alquilo primario o secundario no impedido.

RESUMEN **Reacciones S_N2 de tosilatos**



R—OTs	+	$^-$OH hidróxido	⟶	R—OH alcohol	+	$^-$OTs
R—OTs	+	$^-$C≡N cianuro	⟶	R—C≡N nitrilo	+	$^-$OTs
R—OTs	+	Br^- haluro	⟶	R—Br haluro de alquilo	+	$^-$OTs
R—OTs	+	R′—O$^-$ alcóxido	⟶	R—O—R′ éter	+	$^-$OTs
R—OTs	+	:NH_3 amoniaco	⟶	R—NH_3^+ $^-$OTs sal de amonio		
R—OTs	+	$LiAlH_4$ HAL	⟶	R—H alcano	+	$^-$OTs

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Los tosilatos de alquilo son particularmente útiles: son buenos grupos salientes, a veces mejores que los haluros. En las reacciones de Grignard en las que se obtienen alcoholes, éstos se convierten fácilmente en tosilatos mediante sustitución o eliminación.

PROBLEMA 11.9

Prediga los productos mayoritarios de las siguientes reacciones:

(a) tosilato de etilo + *terc*-butóxido de potasio
(b) tosilato de isobutilo + NaI
(c) tosilato de (*R*)-2-hexilo + NaCN
(d) tosilato del ciclohexilmetanol + exceso de NH3
(e) tosilato de *n*-butilo + acetiluro de sodio, H—C≡C:$^-$ $^+$Na

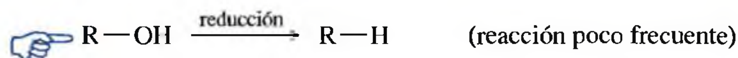
PROBLEMA 11.10

Explique cómo transformaría 1-propanol (utilizando los reactivos que sean necesarios) en los siguientes compuestos, utilizando como intermedios tosilatos.

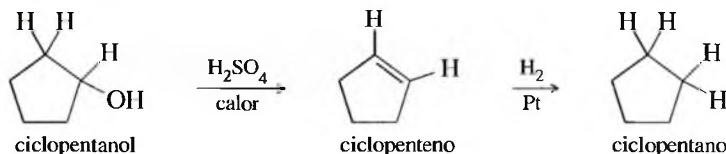
(a) 1-bromopropano
(b) *n*-propilamina, $CH_3CH_2CH_2NH_2$
(c) $CH_3CH_2CH_2OCH_2CH_3$ etil propil éter
(d) $CH_3CH_2CH_2CN$ butironitrilo

11.6 Reducción de alcoholes

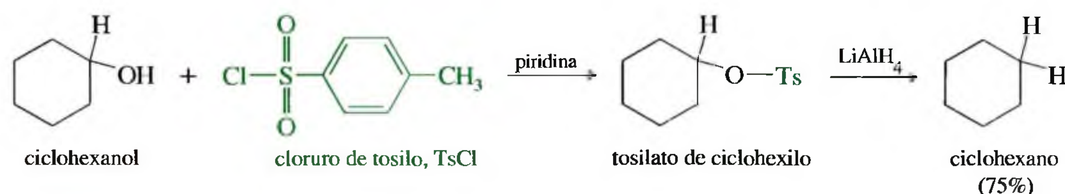
La reducción de alcoholes a alcanos no es una reacción habitual ya que elimina un grupo funcional, dejando pocas opciones para reacciones posteriores.



Un alcohol se puede reducir en dos pasos, deshidratándolo a un alqueno y, a continuación, hidrogenando el alqueno.



Otro método para reducir un alcohol consiste en convertir el alcohol en el éster tosilato, a continuación utilizando un hidruro para desplazar el grupo saliente tosilato. Esta reacción se da con la mayor parte de los alcoholes primarios y secundarios.



PROBLEMA 11.11

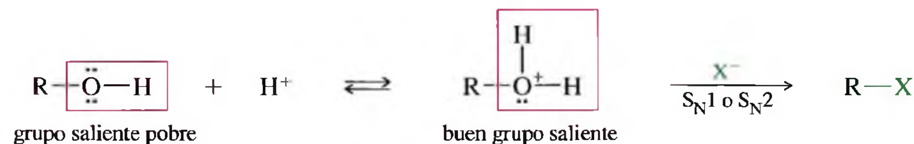
Prediga los productos de las reacciones siguientes:

(a) ciclohexilmetanol + TsCl/piridina
(b) producto de (a) + $LiAlH_4$
(c) 1-metilciclohexanol + H_2SO_4, caliente
(d) producto de (b) + H_2, Pt

11.7 Reacciones de alcoholes con haluros de hidrógeno

La tosilación de un alcohol, seguida del desplazamiento del tosilato por un ión haluro, convierte el alcohol en un haluro de alquilo; sin embargo, éste no es el método más frecuente de transformar alcoholes en haluros de alquilo, ya que hay otros métodos que permiten llevar a cabo esta transformación en un solo paso. Un método muy utilizado consiste en tratar el alcohol con un hidrácido, generalmente HCl o HBr.

En una solución ácida, un alcohol está en equilibrio con su forma protonada. La protonación transforma el grupo hidroxilo (OH), grupo saliente pobre, en un buen grupo saliente (H_2O). Una vez que el alcohol está protonado, son factibles todas las reacciones habituales de sustitución y eliminación, dependiendo de la estructura del alcohol (primario, secundario o terciario).



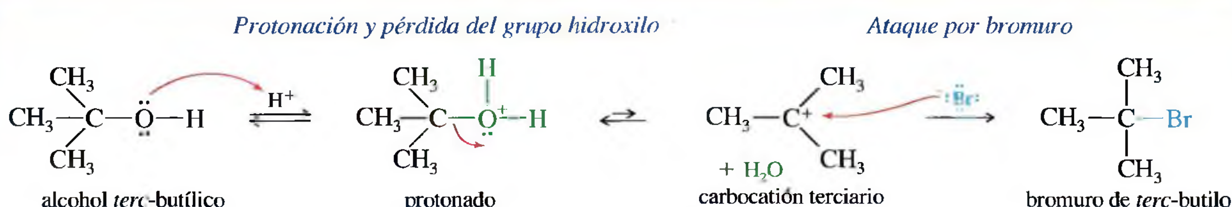
La mayoría de los nucleófilos fuertes son básicos, se protonan y pierden su carácter nucleofílico en soluciones ácidas; sin embargo, los iones haluro son una excepción. Los haluro son aniones de ácidos fuertes, por lo que son bases débiles. Las soluciones de HBr y HCl contienen iones Br^- y Cl^- nucleofílicos. Estos ácidos se utilizan con mucha frecuencia para transformar alcoholes en sus haluros de alquilo correspondientes.

Reacciones con ácido bromhídrico

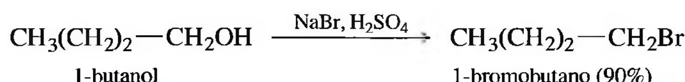


El ácido bromhídrico concentrado convierte rápidamente el alcohol *terc*-butílico en bromuro de *terc*-butilo. El ácido fuerte protona el grupo hidroxilo, convirtiéndolo en un buen grupo saliente. El átomo de carbono terciario impedido no puede experimentar desplazamiento S_N2, pero se puede ionizar para dar lugar a un carbocatión terciario. El ataque por el bromuro genera el bromuro de alquilo. El mecanismo es similar a otros mecanismos S_N1 ya estudiados, excepto en que el agua sirve como grupo saliente del alcohol protonado.

MECANISMO Reacción de un alcohol terciario con HBr (S_N1)



Otros muchos alcoholes reaccionan con HBr, siguiendo un mecanismo de reacción que depende de la estructura del alcohol. Por ejemplo, el 1-butanol reacciona con bromuro de sodio en ácido sulfúrico concentrado para dar lugar a 1-bromobutano mediante un desplazamiento S_N2. El reactivo bromuro de sodio/ácido sulfúrico genera HBr en la solución.



La protonación convierte el grupo hidroxilo en un buen grupo saliente, pero la ionización a un carbocatión primario es desfavorable, sin embargo, el alcohol primario protonado es muy apropiado para el desplazamiento S_N2. El ataque del ión bromuro por la parte posterior da lugar a 1-bromobutano.

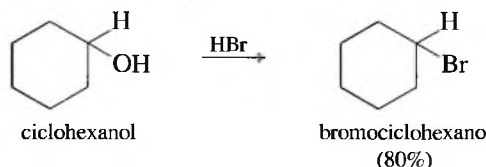
MECANISMO Reacción de un alcohol primario con HBr (S_N2)



SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

La memorización de todos los mecanismos no es la mejor forma de estudiar todos estos contenidos. Dependiendo del sustrato, estas reacciones se pueden producir por más de un mecanismo. Se adquiere experiencia haciendo problemas y considerando cada ejemplo individualmente, proponiendo un mecanismo adecuado para cada caso.

Los alcoholes secundarios también reaccionan con HBr para dar lugar a bromuros de alquilo, generalmente mediante un mecanismo S_N1; por ejemplo, el ciclohexanol se transforma en bromociclohexano utilizando como reactivo HBr.



ciclohexanol — bromociclohexano (80%)

PROBLEMA 11.12

Proponga un mecanismo para la reacción de:

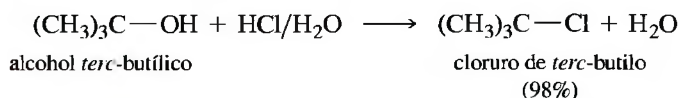
(a) Ciclohexanol con HBr para formar bromociclohexano.

(b) 2-ciclohexiletanol con HBr para formar 1-bromo-2-ciclohexiletano.

Reacciones con ácido clorhídrico



El ácido clorhídrico (HCl) reacciona con los alcoholes de forma parecida al ácido bromhídrico; por ejemplo, el HCl concentrado en solución acuosa reacciona con alcohol *terc*-butílico para dar lugar a cloruro de *terc*-butilo.



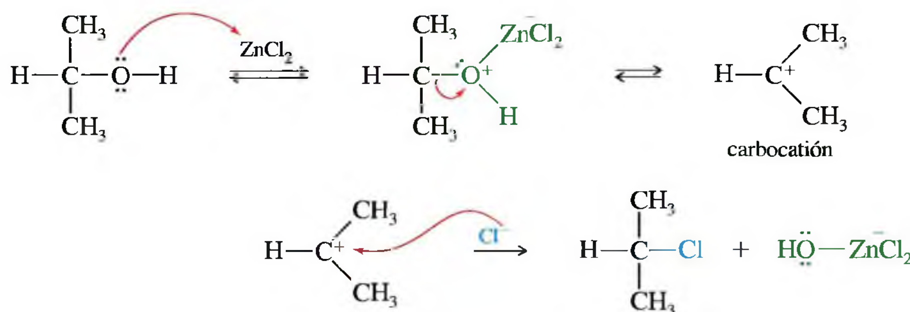
PROBLEMA 11.13

La reacción del alcohol *terc*-butílico con HCl concentrado transcurre por un mecanismo S_N1. Escriba un mecanismo para esta reacción.

El ión cloruro es un nucleófilo más débil que el ión bromuro porque es más pequeño y menos polarizable. A veces es necesario un ácido de Lewis adicional, como el cloruro de zinc ($ZnCl_2$) para promover la reacción del HCl con un alcohol primario o secundario. El cloruro de zinc se coordina con el oxígeno del alcohol de la misma forma que lo hace un protón, excepto en que el cloruro de zinc se coordina con más fuerza.

El reactivo formado por HCl y ZnCl2 se conoce como **reactivo de Lucas**. Los alcoholes secundarios y terciarios reaccionan con el reactivo de Lucas por mecanismo S_N1.

Reacción S_N1 con el reactivo de Lucas (rápida)



Cuando un alcohol primario reacciona con el reactivo de Lucas, la ionización no es posible (el carbocatión primario es demasiado inestable). Los sustratos primarios reaccionan por mecanismos S_N2, los cuales son más lentos que las reacciones S_N1 de los sustratos secundarios y terciarios; por ejemplo, cuando el 1-butanol reacciona con el reactivo de Lucas, el ión cloruro ataca al complejo por la parte trasera, desplazando al grupo saliente.

Reacción S_N2 con el reactivo de Lucas (lenta)

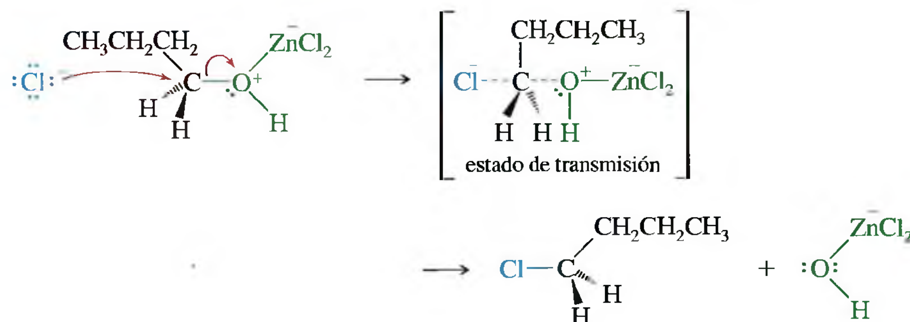


TABLA 11.2 Reacciones de los alcoholes con el reactivo de Lucas

Tipo de alcohol	Tiempo de reacción (min)
primario	> 6
secundario	1–5
terciario	< 1

El ensayo de Lucas El reactivo de Lucas reacciona con alcoholes primarios, secundarios y terciarios a casi todas las velocidades predecibles; estas velocidades se pueden utilizar para distinguir los tres tipos de alcoholes. Cuando al principio se añade el reactivo, la mezcla forma una fase homogénea: la solución de HCl concentrado es muy polar y el complejo polar alcohol-cloruro de zinc se disuelve. Una vez que el alcohol ha reaccionado para formar el haluro de alquilo, el haluro, relativamente no polar, se separa en una segunda fase.

El **ensayo de Lucas** se utiliza sobre un alcohol desconocido y se espera a que se separe la segunda fase (*véase* Tabla 11.2). Los alcoholes terciarios reaccionan casi instantáneamente porque forman carbocationes terciarios relativamente estables; los alcoholes secundarios tardan en reaccionar entre uno y cinco minutos, ya que sus carbocationes secundarios son menos estables que los terciarios y los alcoholes primarios reaccionan muy lentamente. Como el alcohol primario activado no puede formar un carbocatión, permanece en la disolución hasta que es atacado por el ión cloruro. Con un alcohol primario la reacción puede durar desde diez minutos hasta varios días.

PROBLEMA 11.14

Muestre cómo utilizaría un ensayo químico sencillo para distinguir entre los siguientes pares de compuestos. Diga qué se observaría con cada compuesto.

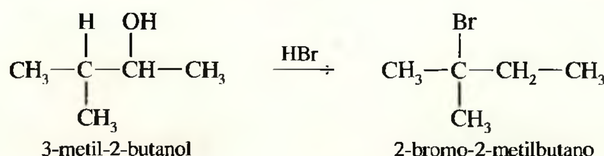
(a) Alcohol isopropílico y alcohol *terc*-butílico.
(b) Alcohol isopropílico y 2-butanona, $CH_3COCH_2CH_3$.
(c) 1-hexanol y ciclohexanol.
(d) Alcohol alílico y 1-propanol.
(e) 2-butanona y alcohol *terc*-butílico.

Limitaciones en el uso de los hidrácidos con alcoholes Las reacciones de los alcoholes con los hidrácidos no siempre dan buenos rendimientos de haluros de alquilo. Principalmente hay cuatro limitaciones que restringen la generalidad de este método:

1. *Habilidad limitada para obtener yoduros de alquilo.* La mayoría de los alcoholes no reaccionan con HI para dar un rendimiento aceptable de yoduro de alquilo, sin embargo, los yoduros de alquilo son intermedios valiosos, ya que son los más reactivos de los haluros de alquilo. En la sección siguiente se estudiará una técnica mejor para obtener yoduros de alquilo.
2. *Rendimientos bajos de cloruros de alquilo a partir de alcoholes primarios y secundarios.* Los alcoholes primarios y secundarios reaccionan con el HCl mucho más lentamente que los alcoholes terciarios, incluso añadiendo cloruro de zinc. En esas condiciones se producen reacciones colaterales que impiden obtener buenos rendimientos de haluros de alquilo.
3. *Eliminación.* El calentamiento de un alcohol en presencia de ácido concentrado como HCl o HBr a menudo da lugar a eliminación. Cuando el grupo hidroxilo del alcohol ha sido protonado y convertido en un buen grupo saliente, éste se convierte en un buen candidato tanto para la sustitución como para la eliminación.
4. *Reordenamientos.* Los carbocationes intermedios siempre son susceptibles a los reordenamientos. En la Sección 6.15 ya se vio que los átomos de hidrógeno y los grupos alquilo pueden emigrar de un átomo de carbono a otro para dar lugar a un carbocatión más estable. Este reordenamiento puede ocurrir cuando se elimina el grupo saliente o una vez que se ha formado el catión.

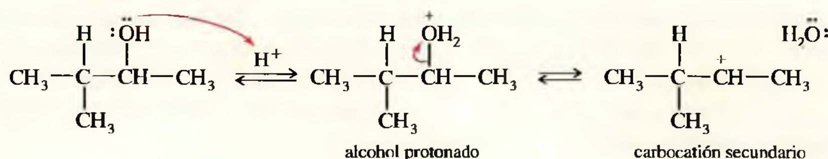
PROBLEMA RESUELTO 11.2

Cuando se trata el 3-metil-2-butanol con HBr concentrado, el producto mayoritario es el 2-bromo-2-metilbutano. Proponga un mecanismo para la formación de este producto.

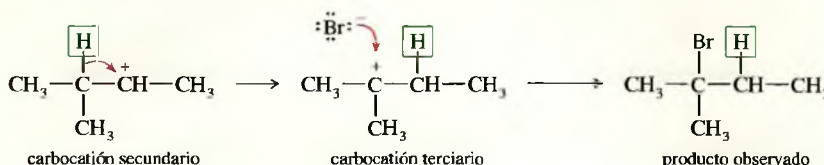


SOLUCIÓN

El alcohol es protonado por un ácido fuerte. Este alcohol secundario protonado pierde agua para formar un carbocatión secundario.



Un desplazamiento de hidruro transforma el carbocatión secundario en un catión terciario más estable. El ataque del bromuro da lugar al producto observado.



A pesar de que los reordenamientos generalmente se han visto como reacciones colaterales no deseadas, se pueden utilizar para obtener un producto sintético determinado. El Problema 11.15 muestra cómo se puede utilizar en síntesis orgánica la sustitución con reordenamiento de un alcohol.

PROBLEMA 11.15

El alcohol neopentílico, $(CH_3)_3CCH_2OH$, reacciona con HBr concentrado para dar lugar a 2-bromo-2-metilbutano, un producto reordenado. Proponga un mecanismo para la formación de este producto.

PROBLEMA 11.16

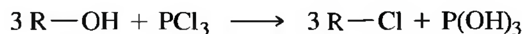
Cuando el ciclohexilmetanol reacciona con el reactivo de Lucas, uno de los productos minoritarios es el clorocicloheptano. Proponga un mecanismo para explicar la formación de este producto.

PROBLEMA 11.17

Cuando el *cis*-2-metilciclohexanol reacciona con el reactivo de Lucas, el producto mayoritario es el 1-cloro-1-metilciclohexano. Proponga un mecanismo para explicar la formación de este producto.

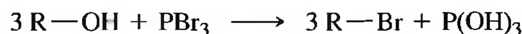
11.8 Reacciones de alcoholes con haluros de fósforo

Varios haluros de fósforo son útiles para convertir alcoholes en haluros de alquilo. El tribromuro de fósforo, tricloruro de fósforo y pentacloruro de fósforo son buenos reactivos y están disponibles en el mercado.



$$3\,R{-}OH + PCl_3 \longrightarrow 3\,R{-}Cl + P(OH)_3$$



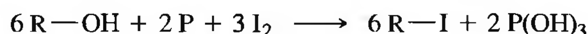


$$3\,R{-}OH + PBr_3 \longrightarrow 3\,R{-}Br + P(OH)_3$$



$$R{-}OH + PCl_5 \longrightarrow R{-}Cl + POCl_3 + HCl$$

El triyoduro de fósforo no es lo suficientemente estable para ser almacenado, pero se puede generar *in situ* (en la mezcla de reacción) mediante la reacción de fósforo con yodo.

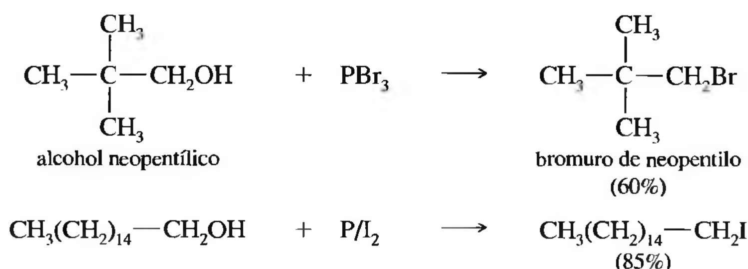


$$6\,R{-}OH + 2\,P + 3\,I_2 \longrightarrow 6\,R{-}I + 2\,P(OH)_3$$

Los haluros de fósforo producen buenos rendimientos de la mayor parte de haluros de alquilo primarios y secundarios, pero no van bien con alcoholes terciarios. Los

dos haluros de fósforo que más se suelen utilizar son el PBr_3 y la combinación fósforo/yodo. El tribromuro de fósforo suele ser el mejor reactivo para transformar un alcohol primario o secundario en bromuro de alquilo, especialmente si el alcohol se reordena en medio ácido fuerte. La combinación de fósforo y yodo es uno de los mejores reactivos para transformar un alcohol primario en yoduro de alquilo. Para la síntesis de cloruros de alquilo, el cloruro de tionilo, del que se hablará posteriormente, generalmente da mejores rendimientos que el PCl_3 o el PCl_5, especialmente con alcoholes terciarios.

Los ejemplos siguientes muestran la conversión de alcoholes primario y secundario en bromuro y yoduro, por tratamiento con PBr_3 y P/I_2.



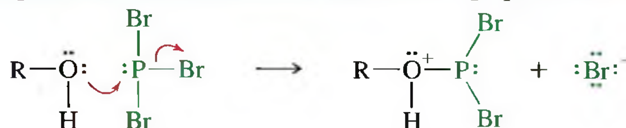
PROBLEMA 11.18

Escriba las ecuaciones igualadas (estequiométricamente) de las dos reacciones anteriores.

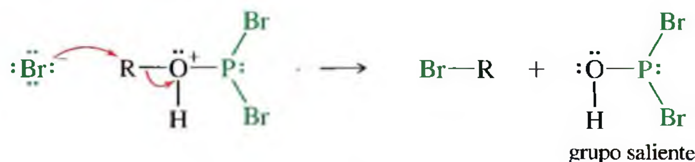
Mecanismo de la reacción con trihaluros de fósforo El mecanismo de la reacción de los alcoholes con trihaluros de fósforo explica por qué los reordenamientos no son frecuentes y por qué los haluros de fósforo no reaccionan bien con los alcoholes terciarios. El mecanismo que se muestra aquí utiliza PBr_3 como reactivo: el PCl_3 y el PI_3 (generado a partir de fósforo y yodo) reaccionan de forma similar.

MECANISMO Reacción de alcoholes con PBr_3

Paso 1: desplazamiento de ion bromuro, formando un grupo saliente excelente.



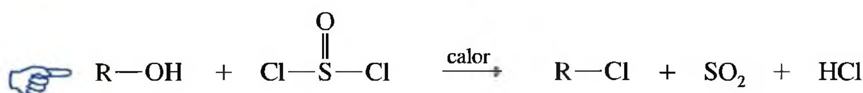
Paso 2: ataque S_N2 al grupo alquilo.



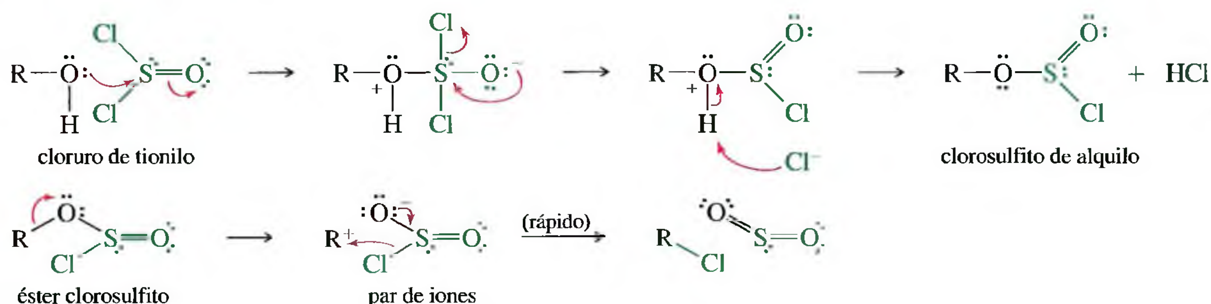
Los reordenamientos no son frecuentes porque no hay implicado ningún carbocatión, por lo que no hay posibilidad de reordenamientos. Este mecanismo también explica los bajos rendimientos obtenidos con alcoholes terciarios. El paso final es un desplazamiento S_N2 donde el bromuro ataca la parte posterior del grupo alquilo. Este ataque está impedido si el grupo alquilo es terciario. En el caso de un alcohol terciario, se requiere una ionización para formar un carbocatión. Esta ionización es lenta, lo que da lugar a reacciones colaterales.

11.9 Reacciones de alcoholes con cloruro de tionilo

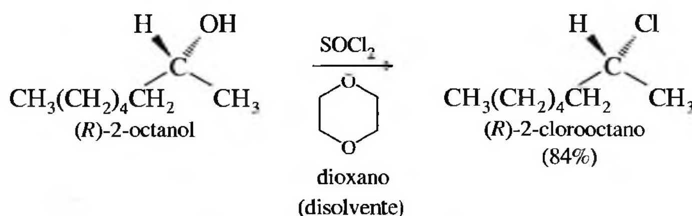
El cloruro de tionilo ($SOCl_2$) suele ser el mejor reactivo para transformar un alcohol en un cloruro de alquilo. Los subproductos, los gases SO_2 y HCl, abandonan la mezcla de reacción, lo que asegura que la reacción no sea reversible.



En condiciones apropiadas, el cloruro de tionilo reacciona por el mecanismo indicado a continuación. En el primer paso, los electrones no enlazantes del átomo de oxígeno hidroxílico atacan al átomo de azufre electrofílico del cloruro de tionilo; se elimina un ión cloruro y se pierde un protón para dar lugar a un éster, clorosulfito. En el siguiente paso, el clorosulfito de alquilo se ioniza (cuando R = 2° o 3°) y el átomo de azufre rápidamente cede el cloruro al carbocatión. Cuando R sea primario, el cloruro probablemente se enlace al carbono al mismo tiempo que el enlace C—O se rompe.



El mecanismo parece el S_N1, excepto en que el grupo saliente cede el nucleófilo al carbocatión, lo que da lugar a la retención de la configuración, como se muestra en el ejemplo siguiente. En condiciones de reacción, diferentes a las indicadas aquí, no se observa la retención de la configuración.



Resumen de los mejores reactivos para convertir alcoholes en haluros de alquilo

Clases de alcohol	Cloruro	Bromuro	Yoduro
primario	$SOCl_2$	PBr_3 o HBr*	P/I_2
secundario	$SOCl_2$	PBr_3	P/I_2*
terciario	HCl	HBr	HI*

*Sólo funciona en determinados casos.

PROBLEMA 11.19

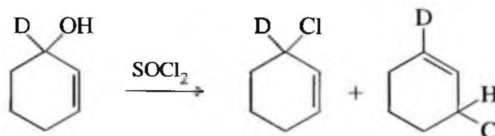
Sugiera cómo transformaría *trans*-4-metilciclohexanol en:
(a) *trans*-1-cloro-4-metilciclohexano
(b) *cis*-1-cloro-4-metilciclohexano

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

El cloruro de tionilo reacciona con los alcoholes por varios mecanismos que dependen del sustrato, del disolvente y de la temperatura. Se ha de tener precaución al predecir la estructura y estereoquímica de un producto a menos que se conozca el mecanismo.

PROBLEMA 11.20

En la siguiente reacción se observan dos productos:



(a) Sugiera un mecanismo para explicar cómo se forman estos dos productos.
(b) El mecanismo para el apartado (a) debería ser diferente al mecanismo habitual de la reacción del $SOCl_2$ con los alcoholes. Explique por qué esta reacción tiene un mecanismo diferente.

PROBLEMA 11.21

Represente las estructuras de los productos que se obtendrán cuando cada uno de los siguientes alcoholes reaccione con: (1) HCl, $ZnCl_2$; (2) HBr; (3) PBr_3; (4) P/I_2; (5) $SOCl_2$.

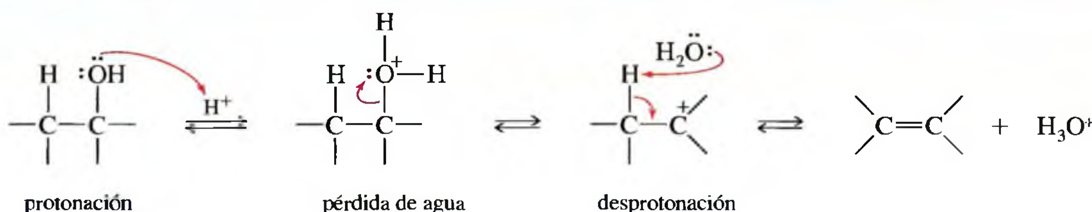
(a) 1-butanol **(b)** 2-butanol **(c)** 2-metil-2-butanol
(d) 2,2-dimetil-1-butanol **(e)** *cis*-3-metilciclopentanol

11.10 Reacciones de deshidratación de alcoholes

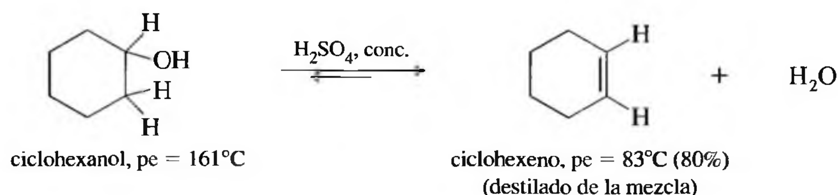
11.10A Formación de alquenos

En la Sección 7.10 se estudió el mecanismo de deshidratación de alcoholes para dar alquenos junto con otras síntesis de alquenos. La deshidratación requiere un catalizador ácido para protonar el grupo hidroxilo del alcohol y convertirlo en un buen grupo saliente. La pérdida de agua, seguida de la pérdida de un protón, da lugar al alqueno. Se establece un equilibrio entre los reactivos y los productos.

MECANISMO (Repaso) Deshidratación de un alcohol catalizada por ácido

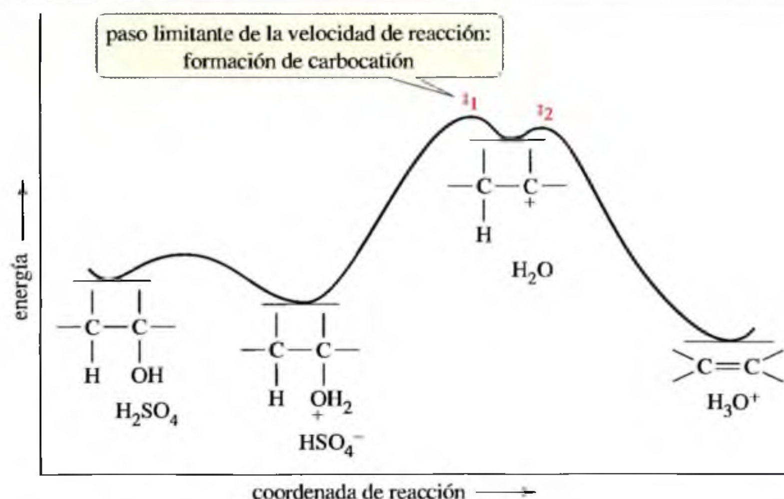


Para desplazar este equilibrio hacia la derecha, se elimina uno o los dos productos según se forman, bien destilando los productos de la mezcla de reacción o añadiendo un agente deshidratante para quitar el agua. En la práctica, a menudo se utiliza una combinación de la destilación y la deshidratación. El alcohol se mezcla con un ácido deshidratante y la mezcla se calienta a ebullición. El alqueno hierve a temperatura más baja que el alcohol (porque el alcohol tiene enlaces de hidrógeno), por lo que el alqueno puede separarse de la mezcla de reacción por destilación. Por ejemplo:



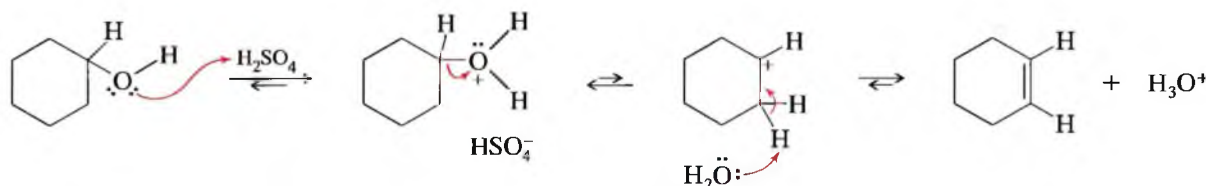
ciclohexanol, pe = 161°C

ciclohexeno, pe = 83°C (80%) (destilado de la mezcla)



◀ **Figura 11.2**
Diagrama de la energía de reacción para la deshidratación de un alcohol.

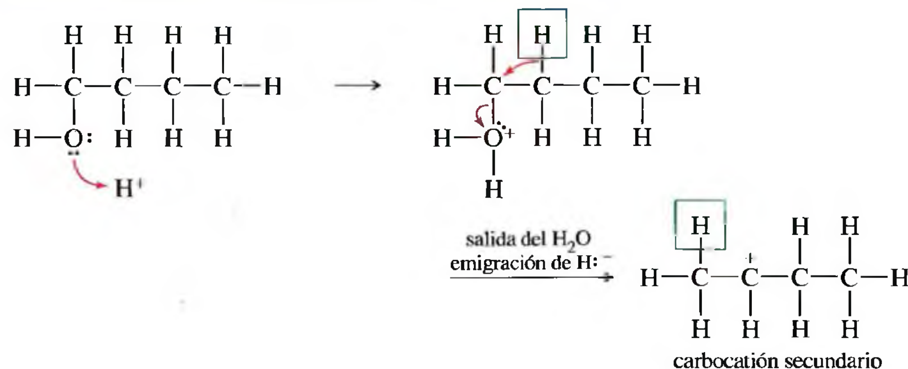
Las deshidrataciones de los alcoholes generalmente se producen por mecanismo E1. La protonación del grupo hidroxilo lo convierte en un buen grupo saliente. El agua se elimina, formando un carbocatión. La pérdida de un protón da lugar al alqueno.



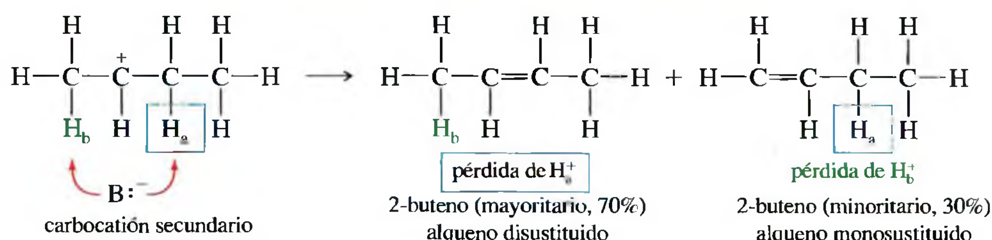
La Figura 11.2 muestra el diagrama de energía de reacción para la deshidratación E1 de un alcohol. El primer paso es una protonación ligeramente exotérmica, seguida de una ionización endotérmica, paso limitante de la velocidad de reacción. Una desprotonación rápida, fuertemente exotérmica, da lugar al alqueno. Como el paso limitante de la velocidad es la formación de un carbocatión, la facilidad de deshidratación sigue el mismo orden que la facilidad de formación de carbocationes: 3° > 2° > 1°. Como en las otras reacciones de carbocationes, los reordenamientos son frecuentes.

Con los alcoholes primarios, el reordenamiento y la isomerización de los productos son tan frecuentes que la deshidratación catalizada por ácidos no suele ser un buen método para convertirlos en alquenos. El mecanismo siguiente muestra cómo el 1-butanol se deshidrata con reordenamiento y se obtiene una mezcla de 1-buteno y 2-buteno. El producto más sustituido, 2-buteno, es el producto mayoritario, de acuerdo con la regla de Saytzeff (Sección 6.19).

Ionización del alcohol protonado, con reordenamiento



Pérdida de cualquiera de los dos protones para dar lugar a dos productos



A continuación se resumen los criterios de utilidad de la deshidratación como método de síntesis y se dan pautas para predecir los productos:

1. La deshidratación generalmente se produce por un mecanismo E1. Pueden producirse reordenamientos para dar lugar a carbocationes más estables.
2. La deshidratación funciona muy bien con alcoholes terciarios y también con alcoholes secundarios. Con los alcoholes primarios son frecuentes los reordenamientos y los rendimientos suelen ser bajos.
3. Si se pueden formar dos o más alquenos por la desprotonación de un carbocatión, generalmente predominará el alqueno más sustituido (regla de Saytzeff).

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Muchas deshidrataciones de alcoholes se producen por mecanismos E1 que incluyen la protonación del grupo OH seguida de la pérdida de agua.

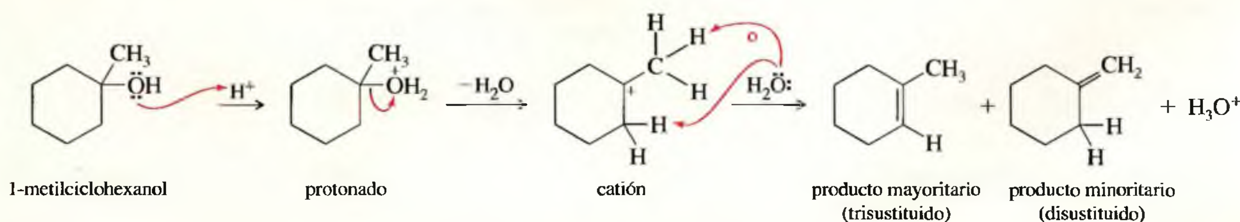
El Problema resuelto 11.3 muestra cómo se utilizan estas reglas para predecir los productos de las deshidrataciones. Se representan los carbocationes para indicar cómo se producen los reordenamientos y cómo se puede obtener más de un producto.

PROBLEMA RESUELTO 11.3

Prediga los productos de la deshidratación catalizada por ácidos de los siguientes alcoholes:
(a) 1-metilciclohexanol (b) alcohol neopentílico

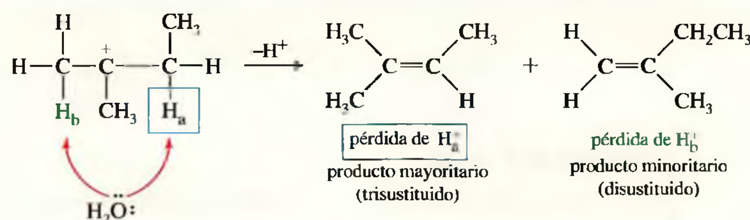
SOLUCIÓN

(a) El 1-metilciclohexanol reacciona para formar un carbocatión terciario. La abstracción de un protón se puede producir en cualquiera de los tres átomos de carbono. Los dos átomos secundarios son equivalentes y la abstracción de un protón de uno de estos carbonos da lugar al doble enlace trisustituido del producto mayoritario. La abstracción de un protón del grupo metilo da lugar al doble enlace disustituido del producto minoritario.



(b) El alcohol neopentílico no se puede ionizar para formar un catión primario. El reordenamiento se produce cuando el grupo saliente se elimina, dejando un carbocatión terciario. La pérdida de un protón del carbono secundario adyacente da lugar al doble enlace trisustituido del producto mayoritario. La pérdida de un protón del grupo metilo da lugar al doble enlace monosustituido del producto minoritario.





PROBLEMA 11.22

Prediga los productos que se obtienen por la deshidratación, catalizada por ácido, de los siguientes alcoholes. Cuando se produzca más de un producto, diga cuál es el mayoritario y cuál el minoritario.
(a) 2-metil-2-butanol **(b)** 1-pentanol **(c)** 2-pentanol
(d) 1-isopropilciclohexanol **(e)** 2-metilciclohexanol

PROBLEMA 11.23

Algunos alcoholes experimentan reordenamientos u otras reacciones colaterales no deseadas cuando se deshidratan en medio ácido. Los alcoholes se pueden deshidratar en condiciones ligeramente *básicas*, utilizando oxicloruro de fósforo ($POCl_3$) en piridina. El alcohol reacciona con oxicloruro de fósforo de forma parecida a como reacciona con el cloruro de tosilo (Sección 11.5), desplazando un ión cloruro del fósforo para obtener diclorofosfato de alquilo. El grupo diclorofosfato es un buen grupo saliente. La piridina reacciona como una base con el éster diclorofosfato para dar una eliminación E2. Proponga un mecanismo para la deshidratación del ciclohexanol por $POCl_3$ en piridina.

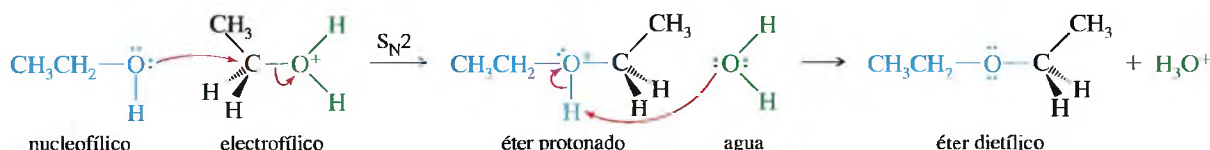


SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Represente el carbocatión, mire posibles reordenamientos y considere todas las formas posibles en las que el carbocatión original y cualquier carbocatión reordenado puedan perder protones para dar lugar a alquenos. La regla de Saytzeff generalmente predice el producto mayoritario.

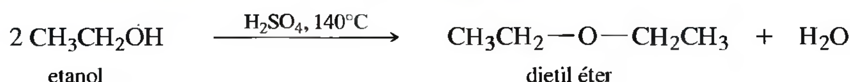
11.10B Deshidratación biomolecular para formar éteres (proceso industrial)

En algunos casos, un alcohol primario protonado puede ser atacado por otra molécula del alcohol y experimentar un desplazamiento S_N2. La reacción global es una deshidratación bimolecular para formar un éter; por ejemplo, el ataque del etanol a una molécula protonada de etanol da lugar a éter dietílico.



La deshidratación bimolecular se puede utilizar para sintetizar éteres dialquílicos simétricos a partir de alcoholes primarios no impedidos. Este método se utiliza para la síntesis industrial del dietil éter ($CH_3CH_2—O—CH_2CH_3$) y del dimetil éter ($CH_3—O—CH_3$). En condiciones de deshidratación ácidas, compiten dos reacciones: la eliminación (para obtener un alqueno) y la sustitución (para obtener un éter).

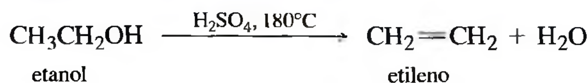
Sustitución para obtener un éter, una deshidratación bimolecular



$$2\ CH_3CH_2OH \xrightarrow{H_2SO_4,\ 140°C} CH_3CH_2—O—CH_2CH_3 + H_2O$$

etanol — dietil éter

Eliminación para obtener el alqueno, una deshidratación unimolecular



PROBLEMA 11.24

Compare los mecanismos de las dos deshidrataciones anteriores del etanol.

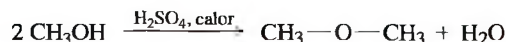
¿Cómo se puede controlar esta competencia entre las dos deshidrataciones? La síntesis de éter (sustitución) muestra dos moléculas de alcohol que dan lugar, como producto, a dos moléculas: una de dietil éter y una de agua. La eliminación muestra una molécula de alcohol que da lugar a dos moléculas: una de etileno y una de agua. En la eliminación se produce un incremento en el número de moléculas y por tanto un aumento del desorden (entropía) del sistema. En la eliminación, la variación de entropía (ΔS) es más positiva que en la sustitución y el término $T\Delta S$ en la energía libre de Gibbs se hace más favorable para la eliminación a medida que aumenta la temperatura. La sustitución (para formar un éter) está favorecida para una temperatura de 140°C o inferior, mientras que la eliminación está favorecida para una temperatura de unos 180°C o superior. El dietil éter se produce industrialmente calentando etanol con un catalizador ácido a una temperatura aproximada de 140°C.

PROBLEMA 11.25

Explique por qué la deshidratación catalizada por ácidos no es un buen método para la síntesis de un éter asimétrico como el etil metil éter, $CH_3CH_2{-}O{-}CH_3$.

PROBLEMA 11.26

Proponga un mecanismo detallado para la siguiente reacción:



ESTRATEGIAS PARA RESOLVER PROBLEMAS
Propuesta de mecanismos de reacción

A la vista del gran número de reacciones y mecanismos que se han estudiado, en principio podría parecer imposible proponer mecanismos para nuevas reacciones que no se hayan visto con anterioridad, sin embargo, a medida que se adquiere experiencia en la resolución de problemas de mecanismos, se comienza a ver similitudes entre muchas reacciones. A continuación se intentará explicar cómo un químico orgánico se aproxima sistemáticamente a un problema de mecanismos (una versión más completa de este método aparece en el Apéndice 4A). A pesar de que estas aproximaciones no pueden resolver todos los problemas de mecanismos, proporcionarán un punto de partida para que se pueda adquirir experiencia y confianza.

Determinación del tipo de mecanismo

Determine primero cuáles son las condiciones de reacción y qué catalizadores están implicados en la misma. En general, en las reacciones pueden participar: (a) electrófilos fuertes (incluyendo las reacciones catalizadas por ácidos), (b) nucleófilos fuertes (incluyendo las reacciones catalizadas por bases) o (c) radicales libres. Estos tres tipos de mecanismos son bastante distintos y primero se intentará determinar en qué tipo está incluida la reacción.

(a) En presencia de un ácido fuerte o de un reactivo que se pueda disociar para dar lugar a un electrófilo fuerte, en el mecanismo probablemente están implicados electrófilos fuertes como intermedios. Las reacciones catalizadas por ácidos y las reacciones en las que están implicados carbocationes (como S_N1, E1 y la mayoría de las deshidrataciones de los alcoholes) se encuentran dentro de esta categoría.

(b) En presencia de una base fuerte o de un nucleófilo fuerte, en el mecanismo probablemente están incluidos nucleófilos fuertes como intermedios. Las reacciones catalizadas por bases y las que dependen de la fuerza de la base (como S_N2 y E2) generalmente se encuentran dentro de esta categoría.

(c) Las reacciones radicalarias generalmente requieren un iniciador radicalario como el cloro, bromo, NBS o un peróxido. En la mayoría de las reacciones radicalarias, no se necesita un ácido o base fuerte.

Una vez que se ha determinado el tipo de mecanismo, hay métodos generales de aproximación al problema. En este punto, principalmente se considerarán las reacciones electrofílicas que se han estudiado en los capítulos anteriores. Las sugerencias para representar los mecanismos de las reacciones en las que están implicados nucleófilos fuertes y de las reacciones radicalarias se recogen en el Apéndice 4A.

Reacciones con electrófilos fuertes

Cuando un ácido fuerte o un electrófilo esté presente, se habrán de esperar intermedios que sean ácidos fuertes y electrófilos fuertes, así, son frecuentes los intermedios catiónicos; sin embargo, las bases y los nucleófilos de estas reacciones generalmente son débiles. Se ha de evitar representar carbaniones, iones alcóxido y otras bases fuertes, ya que es difícil que coexistan con ácidos fuertes y electrófilos fuertes.

Los grupos funcionales con frecuencia se convierten en carbocationes u otros electrófilos fuertes por protonación o reacción con un electrófilo fuerte. A continuación, el carbocatión u otro electrófilo fuerte reacciona con un nucleófilo débil como puede ser un alqueno o el disolvente.

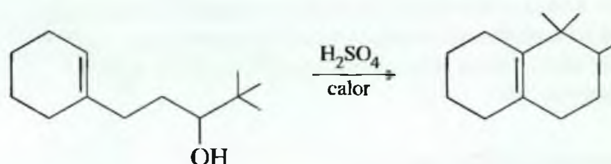
1. **Considere los esqueletos de carbono de los reactivos y de los productos, y decida qué átomos de carbono de los productos derivan de átomos de carbono de los reactivos.**
2. **Considere si alguno de los reactivos es un electrófilo suficientemente fuerte para reaccionar sin ser activado. Si no es así, piense en cómo se podría convertir uno de los reactivos en un electrófilo fuerte por protonación de una base de Lewis (o complejación con un ácido de Lewis).**
   Por ejemplo, la protonación de un alcohol lo convierte en un electrófilo fuerte, que puede experimentar ataque o pérdida de agua para dar lugar a un carbocatión, un electrófilo incluso más fuerte. La protonación de un alqueno lo convierte en un carbocatión.
3. **Considere cómo un centro nucleófilo en otro reactivo (o en el caso de una ciclación, en otra parte de la misma molécula) puede atacar al electrófilo fuerte para formar un enlace que se necesita en el producto. Represente el producto resultante de la formación de este enlace.**
   Si el intermedio es un carbocatión, piense si se puede reordenar para formar un enlace en el producto. Si no hay ninguna posibilidad de un ataque nucleofílico que conduzca al producto, piense en otras formas de transformar uno de los reactivos en un electrófilo fuerte.
4. **Piense en cómo se podría convertir el producto de un ataque nucleofílico en el producto final (si tiene el esqueleto de carbono apropiado) o reactivarlo para formar otro enlace que se necesite en el producto.**
   Para trasladar un protón de un átomo a otro (como en una isomerización), intente añadir un protón a la nueva posición y, a continuación, quítelo de la posición antigua.
5. **Dibuje todas las etapas del mecanismo usando flechas curvadas para mostrar el movimiento de los electrones.**
   Tenga cuidado y muestre un solo paso cada vez.

Errores frecuentes que hay que evitar en la representación de mecanismos

1. No utilice fórmulas condensadas o lineoangulares para las reacciones. Represente todos los enlaces y todos los sustituyentes de cada átomo de carbono que estén implicados en el mecanismo. En las reacciones en las que haya electrófilos fuertes y condiciones ácidas, los átomos de carbono con tres enlaces probablemente serán carbocationes. Si se representan fórmulas condensadas o lineoangulares, probablemente se colocará mal algún átomo de hidrógeno y las especies reactivas se dispondrán en átomos de carbono equivocados.
2. No escriba más de un paso cada vez. No muestre el cambio de posición de dos o tres enlaces en un solo paso a menos que los cambios sean concertados (que se produzcan simultáneamente). Por ejemplo, la protonación de un alcohol y la pérdida de agua para dar lugar a un carbocatión son dos pasos. No se debe mostrar el grupo hidroxilo «saltando» fuera del alcohol hacia un protón.
3. Recuerde que las flechas curvadas que muestran el *movimiento de los electrones* siempre van del nucleófilo (donante de electrones) al electrófilo (aceptor de electrones). Por ejemplo, la protonación de un doble enlace debe mostrar la flecha yendo desde los electrones del doble enlace al protón, nunca desde el protón al doble enlace. Evite la utilización de una flecha para indicar dónde se dirige el protón (u otro reactivo).

PROBLEMA EJEMPLO

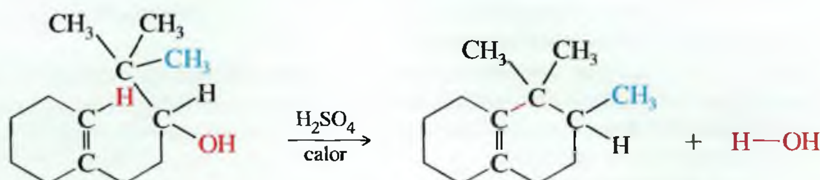
Para ilustrar este método por pasos con el fin de proponer un mecanismo para las reacciones en las que participan electrófilos fuertes, se mostrará un mecanismo para llevar a cabo la siguiente ciclación:



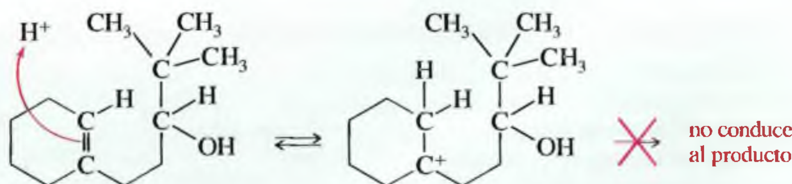
El producto ciclado es un producto minoritario en esta reacción. Se ha de saber que un problema de mecanismos es diferente de un problema de síntesis. En un problema de mecanismos, se está limitado a los reactivos dados y se pregunta cómo explicar la conversión de unos reactivos en productos en unas determinadas condiciones; además, un problema de mecanismos puede consistir en cómo se forman productos minoritarios inesperados o poco frecuentes.

En presencia de ácido sulfúrico, está claro que es un proceso catalizado por ácidos. Se esperan electrófilos fuertes, intermedios catiónicos (posiblemente carbocationes) y ácidos fuertes. Los carbaniones, iones alcóxido, y otras bases fuertes y nucleófilos fuertes son improbables.

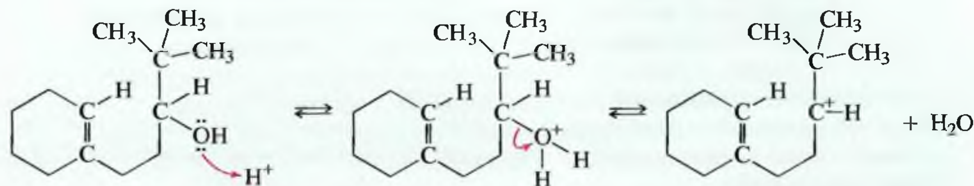
1. **Considere los esqueletos de carbono de los reactivos y de los productos y decida qué átomos de carbono de los productos derivan de átomos de carbono de los reactivos.**
   Representando la sustancia inicial y el producto con todos los sustituyentes de los átomos de carbono afectados, se ven los cambios más importantes que se producen. Se puede perder un hidrógeno vinílico, se puede formar un enlace =C—C, un grupo metilo se puede trasladar a otro átomo de carbono y se puede perder un grupo hidroxilo.



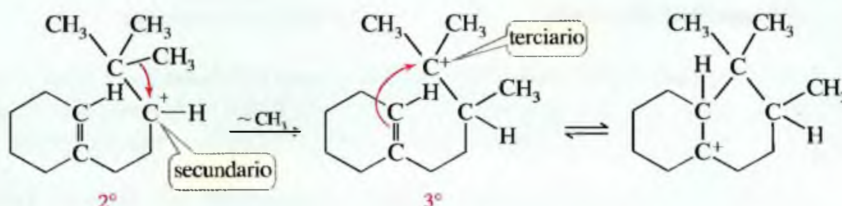
2. **Considere si alguno de los reactivos es un electrófilo suficientemente fuerte para reaccionar sin ser activado; si no, piense en cómo se podría convertir uno de los reactivos en un electrófilo fuerte por protonación de un centro reactivo de la molécula que sea una base de Lewis (o complejación con un ácido de Lewis).**
   La sustancia inicial no es un electrófilo fuerte, por lo que tiene que ser activada. El ácido sulfúrico podría generar un electrófilo fuerte bien por protonación del doble enlace o protonando al grupo hidroxilo. La protonación del doble enlace debería formar el carbocatión terciario, activando el extremo incorrecto del doble enlace. Además, no hay un buen centro nucleofílico en la cadena lateral para atacar a este carbocatión y formar el anillo correcto. La protonación del doble enlace no es un buen método.



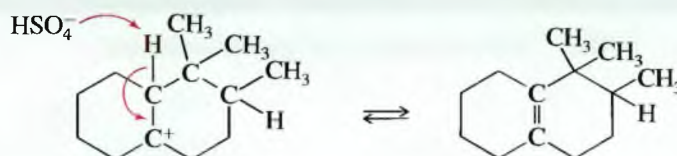
La otra parte básica (de Lewis) es el grupo hidroxilo. En un alcohol se puede protonar el grupo hidroxilo y perder agua para dar lugar a un carbocatión.



3. **Considere cómo un centro nucleófilo en otro reactivo (o en el caso de una ciclación en otra parte de la misma molécula) puede atacar al electrófilo fuerte para formar un enlace que se necesita en el producto. Represente el producto resultante de la formación de este enlace.**
El carbocatión puede ser atacado por los electrones del doble enlace para formar un anillo, pero la carga positiva está situada en un átomo de carbono incorrecto para que se forme un anillo de seis miembros. Un reordenamiento favorable del carbocatión secundario a carbocatión terciario traslada la carga positiva al átomo de carbono correcto, por lo que hay una transposición del grupo metilo como se supuso en el paso 1. El ataque de los electrones nucleofílicos (débiles) del doble enlace da lugar al anillo de seis miembros observado.



4. **Piense en cómo se podría convertir el producto de un ataque nucleofílico en el producto final (si tiene el esqueleto de carbono apropiado) o reactivarlo para formar otro enlace que se necesite en el producto.**
La pérdida de un protón (hacia el HSO_4^- o H_2O, pero no hacia el ^-OH, porque no es compatible) da lugar al producto observado.

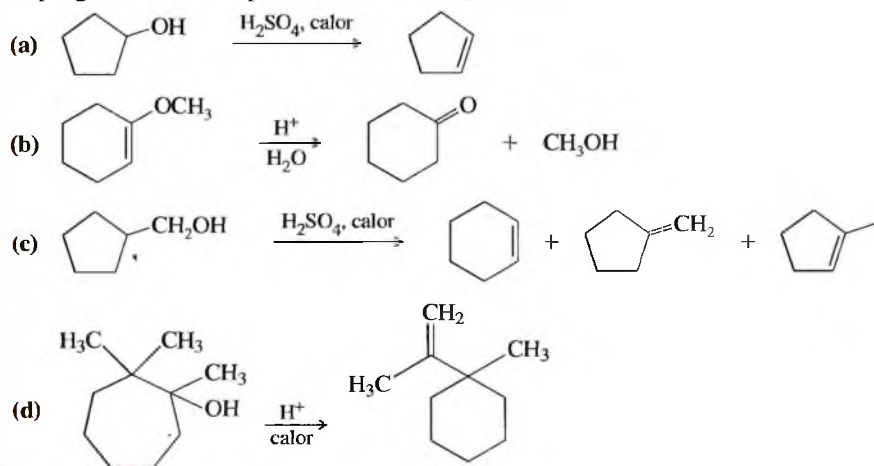


5. **Representa todos los pasos del mecanismo utilizando flechas curvadas para indicar el movimiento de los electrones.**
Combinando las ecuaciones anteriores escriba el mecanismo correcto para esta reacción.

El problema siguiente requiere proponer mecanismos para las reacciones incluyendo electrófilos fuertes. Resuelva cada uno de los apartados completando los cinco pasos descritos con anterioridad.

PROBLEMA 11.27

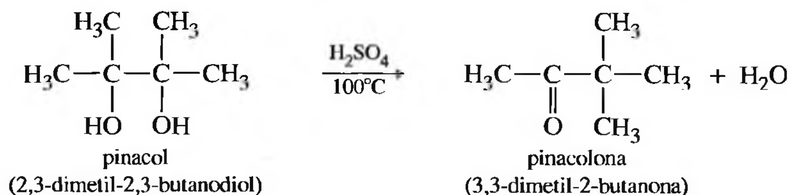
Proponga un mecanismo para cada una de las siguientes reacciones:



11.11 Reacciones características de los dioles

11.11A Reordenamiento pinacolínico

Conociendo las reacciones de los alcoholes, se pueden explicar resultados que parecen extraños a simple vista. La siguiente reacción es un ejemplo del **reordenamiento pinacolínico**.

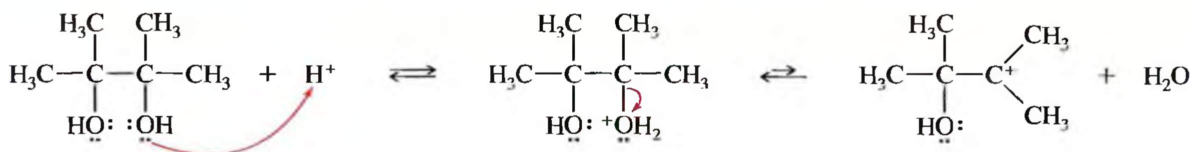


El reordenamiento pinacolínico formalmente es una deshidratación. La reacción está catalizada por ácidos y el primer paso es la protonación de uno de los oxígenos del grupo hidroxilo. La pérdida de agua da lugar a un carbocatión terciario, como se espera de cualquier alcohol terciario.

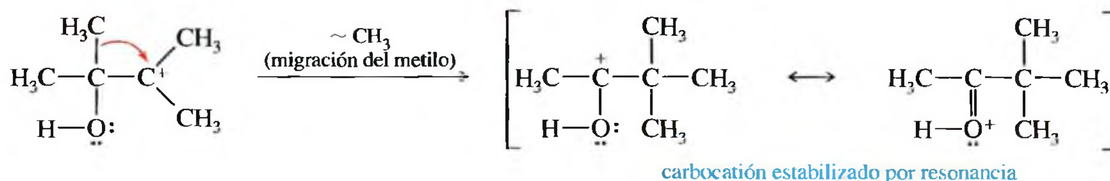
La emigración de un grupo metilo hace que la carga positiva se encuentre en el átomo de carbono al que va enlazado el otro grupo —OH, donde los electrones no enlazantes del oxígeno ayudan a estabilizar la carga mediante resonancia. Esta estabilidad adicional es la que hace que se produzca el reordenamiento. La desprotonación del catión estabilizado por resonancia es lo que da lugar al producto, la pinacolona.

MECANISMO Reordenamiento pinacolínico

Paso 1: protonación de un grupo hidroxilo. *Paso 2:* la pérdida de agua da lugar al carbocatión.

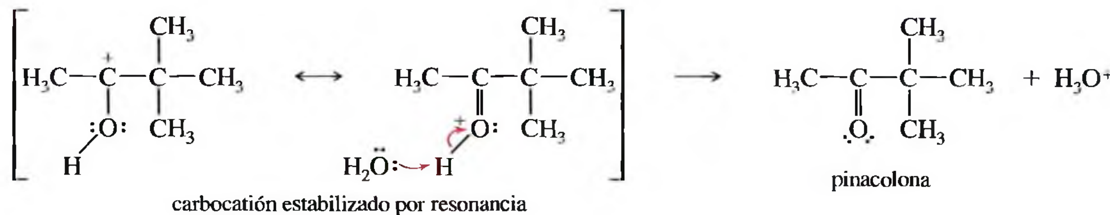


Paso 3: la migración del grupo metilo forma un carbocatión estabilizado por resonancia.



carbocatión estabilizado por resonancia

Paso 4: la desprotonación da lugar al producto.

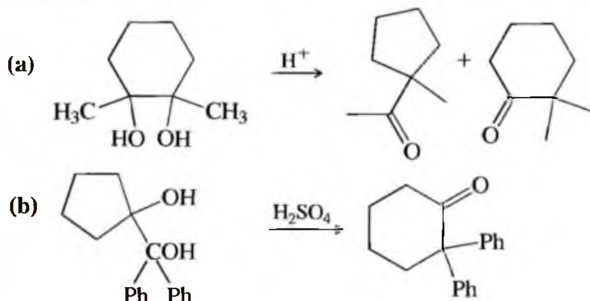


carbocatión estabilizado por resonancia

Los reordenamientos pinacolínicos son frecuentes en reacciones de dioles catalizadas por ácidos. Uno de los grupos hidroxilo se protona y se libera agua, formando un carbocatión. El reordenamiento da lugar a un catión estabilizado por resonancia, de forma que el otro grupo hidroxilo ayuda a estabilizar la carga positiva. En el Problema 11.28 se incluyen ejemplos adicionales de reordenamientos pinacolínicos.

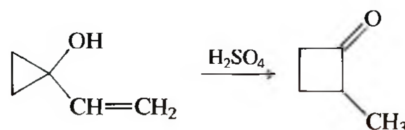
PROBLEMA 11.28

Proponga un mecanismo para cada una de las siguientes reacciones:



PROBLEMA 11.29

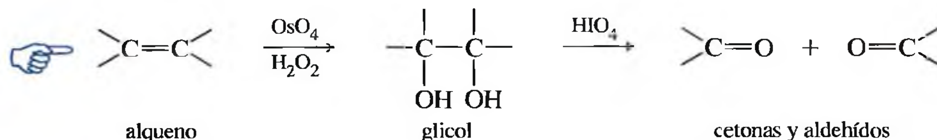
En la siguiente reacción hay una sustancia inicial con un doble enlace y un grupo hidroxilo, su mecanismo es parecido al de un reordenamiento pinacolínico. Proponga un mecanismo y señale la parte del mecanismo que se parezca a un reordenamiento pinacolínico.



SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

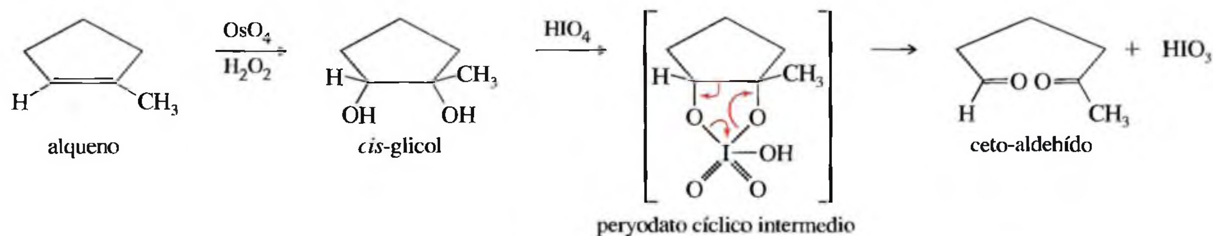
En analogía con el reordenamiento pinacolínico, busque los reordenamientos de carbocationes que hagan que la carga positiva se localice en un átomo de carbono carbinol.

11.11B Ruptura de glicoles con ácido peryódico



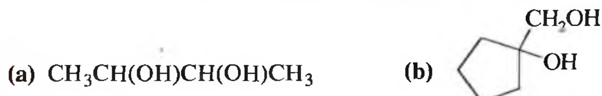
Los 1,2-dioles (glicoles), como los que se forman por hidroxilación de alquenos, se rompen con ácido peryódico (HIO_4). Los productos son cetonas y aldehídos, igual que los que se formarían por ozonólisis-reducción de un alqueno. La dihidroxilación seguida de la ruptura con ácido peryódico es una buena alternativa a la ozonólisis, así, la ruptura con peryodato es útil para determinar la estructura de los azúcares (Capítulo 23).

En la ruptura con ácido peryódico de un glicol probablemente esté implicado un peryodato cíclico intermedio como el que se muestra a continuación.



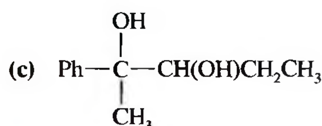
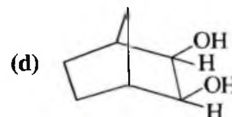
PROBLEMA 11.30

Prediga los productos que se forman en la ruptura con ácido peryódico de los siguientes dioles:



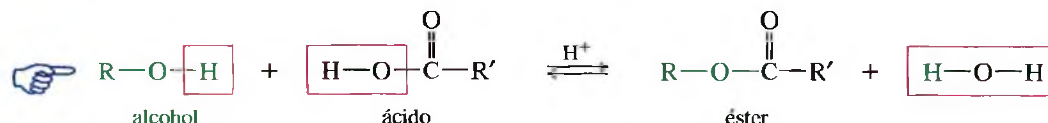
SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

El ácido peryódico rompe el 1,2-diol para dar lugar a los mismos productos que se obtendrían por ozonólisis-reducción (O_3 seguido de Me_2S) del alqueno.

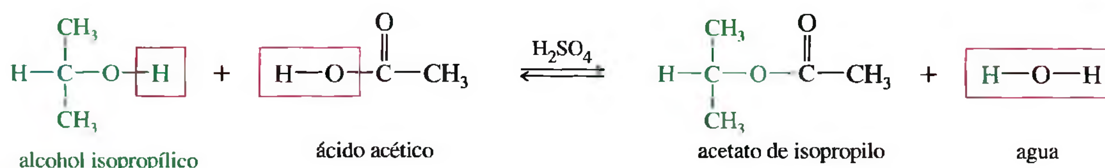



11.12 Esterificación de alcoholes

A pesar de utilizarse con frecuencia *ésteres de ácidos inorgánicos*, para un químico orgánico la palabra **éster** generalmente se refiere a un éster de un ácido carboxílico, el cual se obtiene sustituyendo el grupo —OH de un ácido carboxílico por el grupo —OR de un alcohol. La siguiente reacción, conocida como **esterificación de Fischer**, muestra la relación que hay entre el alcohol y el ácido de la izquierda con el éster y el agua de la derecha.

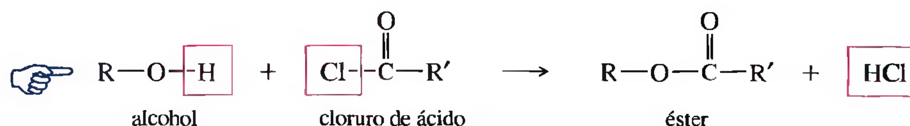


Por ejemplo, si se mezcla alcohol isopropílico con ácido acético y se añaden unas gotas de ácido sulfúrico como catalizador, se produce el siguiente equilibrio:



Los grupos alcohol de los medicamentos de sabor desagradable con frecuencia se transforman en ésteres para enmascarar el sabor. En la mayoría de los casos, el éster tiene mejor sabor.

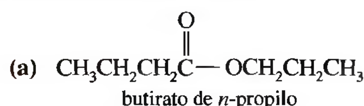
Como la esterificación de Fischer es un equilibrio (generalmente con una constante de equilibrio desfavorable), a veces se requieren otras técnicas para conseguir mejores rendimientos en la obtención de ésteres. Por ejemplo, se puede utilizar un gran exceso de alcohol o de ácido. Si se añade un agente deshidratante, se elimina el agua formada en la reacción (uno de los productos), desplazando la reacción hacia la derecha; sin embargo, hay una forma mejor de obtener un éster, sin tener que trabajar con un equilibrio desfavorable. Un alcohol reacciona con un cloruro de ácido en una reacción exotérmica para dar lugar a un éster.

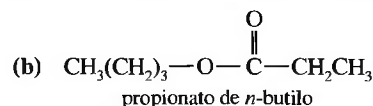


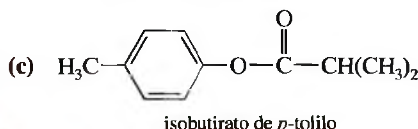
Los mecanismos de estas reacciones se explican en el Capítulo 21.

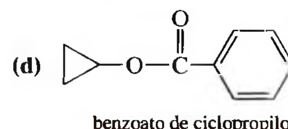
PROBLEMA 11.31

Represente el alcohol y el cloruro de ácido que utilizaría para obtener los siguientes ésteres:



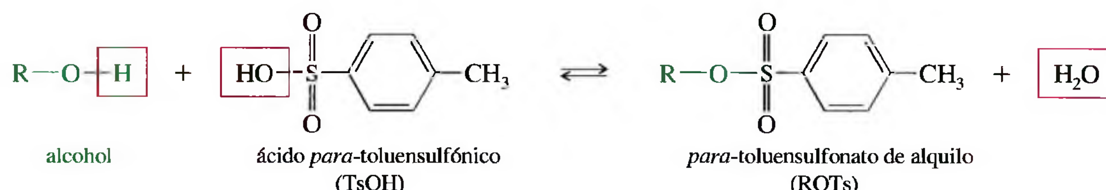




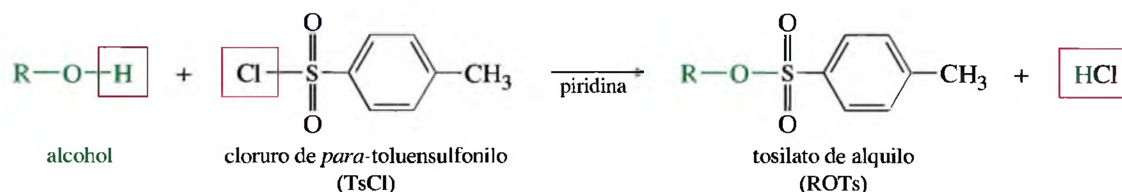


11.13 Ésteres de ácidos inorgánicos

Además de formar ésteres con los ácidos carboxílicos, los alcoholes forman ésteres con ácidos inorgánicos, como el ácido nítrico, el ácido sulfúrico o el ácido fosfórico. En cada tipo de éster, el grupo alcóxido (—OR) del alcohol reemplaza a un grupo hidroxilo del ácido, con pérdida de agua. Ya se han estudiado con anterioridad los tosilatos, derivados del ácido *para*-toluensulfónico y de los alcoholes (pero obtenidos a partir de cloruro de tosilo, Sección 11.5). Los tosilatos de alquilo son análogos a los sulfatos de alquilo, ésteres que se forman a partir de ácido sulfúrico y los alcoholes (Sección 11.13A).

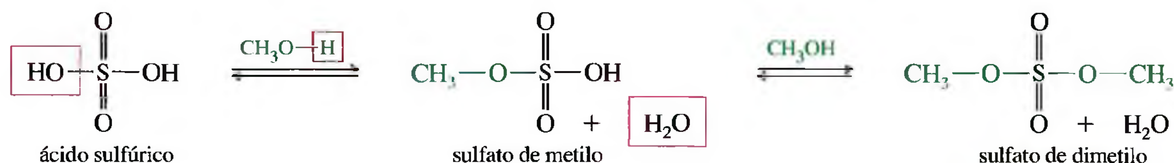


Formación a partir de cloruro de tosilo



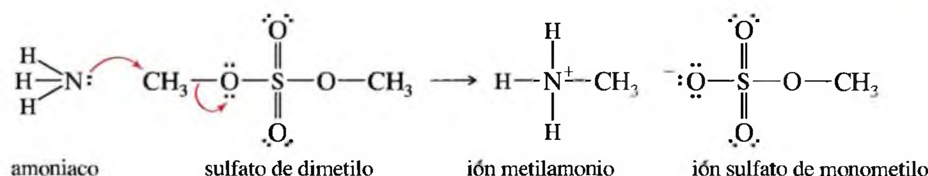
11.13A Ésteres de ácido sulfúrico

Un **sulfato de alquilo** (o de arilo) es como un éster en el que no hay un grupo alquilo enlazado directamente a un átomo de azufre. En un sulfato de alquilo, los grupos alcoxi están enlazados al azufre a través de átomos de oxígeno. Utilizando como alcohol el metanol:



Los iones sulfato son excelentes grupos salientes. Igual que los sulfonatos de alquilo, los sulfatos son buenos electrófilos. Los nucleófilos reaccionan con los sulfatos de alquilo para dar lugar a productos alquilados; por ejemplo, la reacción del sulfato de dimetilo con amoniaco da lugar a sulfato de metilamonio, $CH_3NH_3^+\ CH_3OSO_3^-$.

El cuerpo humano convierte los grupos hidroxilo de algunos medicamentos en sulfatos, para generar compuestos solubles en agua, de forma que puedan ser excretados con rapidez a través de la orina. La reacción no es tan enérgica como podría ser en el laboratorio, debido a que nuestro organismo tiene una disponibilidad limitada en sulfato inorgánico.



PROBLEMA 11.32

Utilice estructuras de resonancia para explicar cómo la carga negativa del anión sulfato de metilo está igualmente compartida por tres átomos de oxígeno.

Ilustración de Alfred Nobel manipulando el aparato utilizado para obtener nitroglicerina. La temperatura ha de ser comprobada y controlada cuidadosamente durante el proceso.

La nitroglicerina también se utiliza para aliviar las anginas de pecho, situación en la que el corazón no recibe suficiente oxígeno. La angina de pecho se caracteriza por un fuerte dolor en el pecho, con frecuencia producido por el estrés o por el ejercicio físico.

11.13B Ésteres del ácido nítrico

Los **nitratos de alquilo** se forman a partir de alcoholes y ácido nítrico.

$$\underset{\text{alcohol}}{R-O-H} + \underset{\text{ácido nítrico}}{H-O-N^{+}(=O)O^{-}} \longrightarrow \underset{\text{nitrato de alquilo}}{R-O-N^{+}(=O)O^{-}} + H-O-H$$

El éster del ácido nítrico más conocido es la «nitroglicerina», cuyo nombre sistemático es *trinitrato de glicerilo*. El trinitrato de glicerilo se obtiene a partir de la reacción del glicerol (1,2,3-propanotriol) con tres moléculas de ácido nítrico.

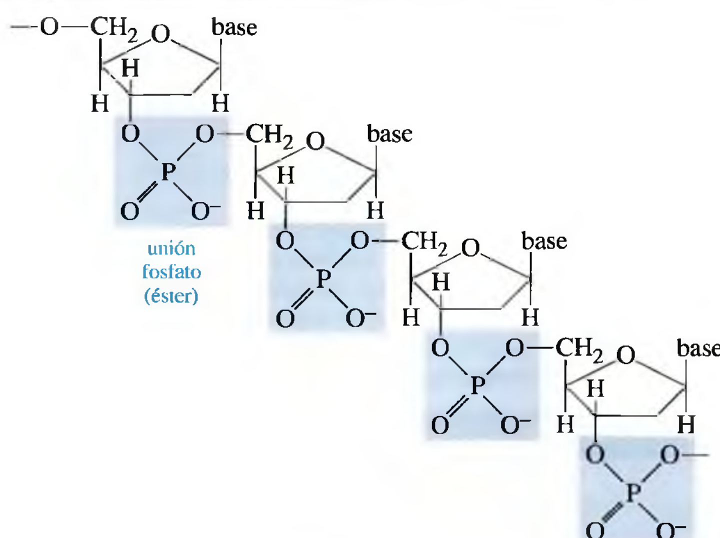
$$\underset{\substack{\text{glicerol}\\\text{(glicerina)}}}{CH_2(OH)-CH(OH)-CH_2(OH)} + \underset{\text{ácido nítrico}}{3\ HO-NO_2} \longrightarrow \underset{\substack{\text{trinitrato de glicerilo}\\\text{(nitroglicerina)}}}{CH_2(ONO_2)-CH(ONO_2)-CH_2(ONO_2)} + 3\ H_2O$$

La nitroglicerina fue obtenida por primera vez en 1847 y se observó que era un explosivo mucho más poderoso que la pólvora negra, la cual es una mezcla de nitrato de potasio, azufre y carbón. En la pólvora negra, el nitrato de potasio es el agente oxidante, y el azufre y el carbón proporcionan el combustible que ha de ser oxidado. La velocidad de la explosión de la pólvora negra está supeditada a la rapidez con que se difunda el oxígeno que proviene de calentar el nitrato de potasio entre el azufre y el carbón. Una explosión de pólvora negra se debe al rápido incremento de presión que se produce en la reacción. Para ser efectiva, la explosión debería estar confinada, como en los cañones o en los petardos.

En la nitroglicerina, los grupos nitro son los oxidantes, y los grupos CH y CH_2 son los que proporcionan el combustible que es oxidado. Esta asociación combustible-oxidante permite que la explosión sea mucho más rápida, formando una onda expansiva que se propaga a través del explosivo e inicia la reacción. La onda expansiva explosiva puede destrozar rocas u otras sustancias sin la necesidad de confinamiento. A la nitroglicerina, debido a su poder explosivo sin precedentes, se la conocía como *alto explosivo*. Se han desarrollado otros explosivos potentes, incluyendo el ácido pícrico (trinitrofenol), el TNT (trinitrotolueno), el PETN (tetranitrato de pentaeritritol) y el RDX (***research department explosive***). La nitroglicerina y el PETN son ésteres del ácido nítrico.

ácido pícrico: 2,4,6-$(NO_2)_3C_6H_2OH$ — TNT: 2,4,6-$(NO_2)_3C_6H_2CH_3$ — PETN: $O_2NOCH_2-C(CH_2ONO_2)_3$ — RDX: anillo de 1,3,5-triazinano con tres $N-NO_2$

La fabricación, el transporte y la utilización de la nitroglicerina pura son peligrosos. La familia de Alfred Nobel era experta en la fabricación y utilización de la nitroglicerina, su hermano y varios trabajadores perecieron por una explosión. En 1866, Nobel descubrió que la nitroglicerina se impregna en tierra de diatomeas, formando una mezcla pastosa que se puede moldear en forma de barras que no detonan con tanta facilidad. A estas barras las llamó *dinamita* y fundó la firma Dinamit Nobel, que todavía es una de las firmas líderes en el mundo de la manufactura de municiones y explosivos. Los premios Nobel se fundaron a partir de las donaciones que se originaban con los beneficios de los negocios de la dinamita de Nobel.

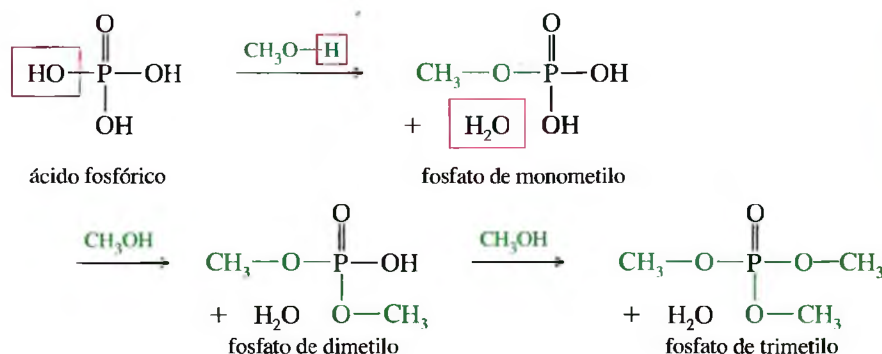


◀ Figura 11.3
Los grupos fosfato son los puentes de unión de los nucleótidos individuales en el ADN. La base de cada uno de los nucleótidos corresponde a una de las cuatro bases heterocíclicas del ADN (*véase* Sección 23.20).

11.13C Ésteres del ácido fosfórico

Los fosfatos de alquilo se forman a partir de un mol de ácido fosfórico y uno, dos o tres moles de alcohol; por ejemplo, el metanol forma tres ésteres diferentes con el ácido fosfórico.

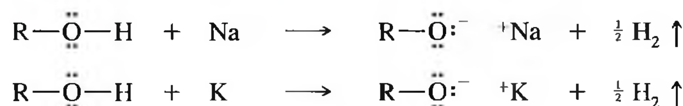
Controlando la formación de los ésteres del ácido fosfórico en las proteínas clave, el cuerpo humano es capaz de regular muchos procesos celulares. Cualquier interrupción de estos procesos puede conducir a numerosos problemas de salud, como cáncer, diabetes u obesidad.



Los ésteres del ácido fosfórico tienen un papel central en bioquímica. La Figura 11.3 muestra cómo las uniones de fosfato forman la columna vertebral de los ácidos nucleicos ARN (ácido ribonucleico) y ADN (ácido desoxirribonucleico). En el Capítulo 23 se estudiarán estos ácidos nucleicos, los cuales son los portadores de la información genética de la célula.

11.14 Reacciones de los alcóxidos

En la Sección 10.6B se vio cómo extraer el protón del grupo hidroxilo de un alcohol con un metal como el sodio o el potasio, mediante una reacción de oxidación-reducción. Esta reacción genera **alcóxido** de sodio o de potasio, e hidrógeno gaseoso.



$$R-\ddot{O}-H + Na \longrightarrow R-\ddot{O}:^{-}\ {}^{+}Na + \tfrac{1}{2} H_2 \uparrow$$

$$R-\ddot{O}-H + K \longrightarrow R-\ddot{O}:^{-}\ {}^{+}K + \tfrac{1}{2} H_2 \uparrow$$

La reactividad de los alcoholes con el sodio y el potasio decrece en el orden: metilo > 1° > 2° > 3°. El sodio reacciona rápidamente con los alcoholes primarios y algunos secundarios. El potasio es más reactivo que el sodio, y normalmente se utiliza con los alcoholes terciarios y algunos secundarios.



El sodio metálico reacciona vigorosamente con los alcoholes primarios sencillos como el etanol.

Algunos alcoholes reaccionan lentamente tanto con el sodio como con el potasio. En estos casos, una buena alternativa es el hidruro de sodio, normalmente en solución de tetrahidrofurano. El hidruro de sodio reacciona rápidamente para formar el alcóxido, incluso con alcoholes impedidos.



El ión alcóxido es un nucleófilo fuerte y una base fuerte. Al contrario que el alcohol, el ión alcóxido reacciona con haluros y tosilatos de alquilo primarios para dar lugar a la formación de éteres. Esta reacción general, conocida como **síntesis de éteres de Williamson**, es un desplazamiento S_N2. El haluro de alquilo (o tosilato) tiene que ser primario para que el ataque por el lado posterior no esté impedido. Cuando el haluro de alquilo no es primario, generalmente se produce una eliminación.

MECANISMO CLAVE Síntesis de Williamson de éteres

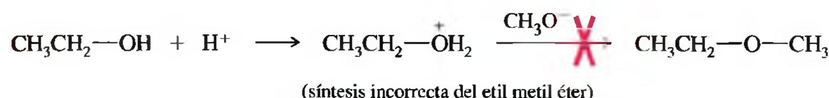


Ejemplo



PROBLEMA 11.33

¿Dónde se encuentra el error de la siguiente síntesis, propuesta para la obtención de etil metil éter? Primero se trata el etanol con ácido para protonar el grupo hidroxilo y, a continuación, se añade ión metóxido para desplazar al agua.



PROBLEMA 11.34

(a) Explique cómo se pueden utilizar el etanol y el ciclohexanol para sintetizar ciclohexil etil éter (tosilación seguida por la síntesis de éteres de Williamson).

(b) ¿Por qué no se puede sintetizar este producto mezclando los dos alcoholes, añadiendo una pequeña cantidad de ácido sulfúrico y calentando?

PROBLEMA 11.35

Un estudiante quería obtener (*R*)-2-etoxibutano utilizando la síntesis de éteres de Williamson. Recordó que la síntesis de Williamson implicaba desplazamiento S_N2, lo que ocurre con inversión de configuración. Pidió una botella de (*S*)-2-butanol para utilizarlo como sustancia de partida quiral. También recordó que las reacciones S_N2 se producen mejor con haluros y tosilatos primarios, por lo que obtuvo tosilato de etilo y (*S*)-2-butóxido de sodio. Después de calentar estos dos reactivos juntos, obtuvo un buen rendimiento de 2-etoxibutano.

(a) ¿Qué enantiómero del 2-etoxibutano obtuvo? Explique cómo se forma este enantiómero a partir de la reacción S_N2 del tosilato de etilo con (*S*)-2-butóxido de sodio.

(b) ¿Cuál hubiera sido la mejor síntesis del (*R*)-2-etoxibutano?

(c) ¿Cómo podría convertir el estudiante el resto de su botella de (*S*)-2-butanol en (*R*)-2-etoxibutano?

PROBLEMA 11.36

Los aniones de los fenoles (iones fenóxido) se pueden utilizar en la síntesis de éteres de Williamson, especialmente con sustancias alquilantes muy reactivas como el sulfato de dimetilo. Utilizando fenol, sulfato de dimetilo y otros reactivos que sean necesarios, explique cómo sintetizaría fenil metil éter.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Cuando utilice la síntesis de éteres de Williamson para obtener R—O—R′, elija el grupo alquilo menos impedido para el haluro de alquilo (R′—X) porque será un mejor sustrato S_N2. Elija el grupo alquilo más impedido para formar el alcóxido (R—O⁻) porque es menos sensible al impedimento estérico en la reacción..



ESTRATEGIAS PARA RESOLVER PROBLEMAS
Síntesis en varias etapas

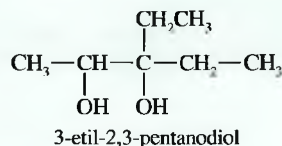
Los químicos utilizan las síntesis orgánicas para la obtención de mayores cantidades de productos naturales y de nuevos compuestos con actividad biológica y propiedades mejoradas. La síntesis también sirve como uno de los mejores métodos para adquirir un conocimiento profundo en química orgánica. Planear una síntesis práctica en varias etapas requiere un buen conocimiento de las aplicaciones y de las limitaciones de una gran variedad de reacciones orgánicas. Se hacen problemas de síntesis para revisar y afianzar el conocimiento de las reacciones que se han estudiado.

Se utiliza una aproximación sistemática para resolver problemas de síntesis en varias etapas, trabajando «hacia atrás» en el sentido «retrosintético». Se comienza estudiando la molécula que se quiere obtener y se consideran las reacciones que se podrían utilizar para su obtención a partir de los compuestos intermedios más simples. La mayor parte de las síntesis requieren la comparación de dos o más caminos de reacción y de los intermedios implicados. Eventualmente, este análisis retrosintético debería conducir a sustancias iniciales que sean fácilmente asequibles comercialmente y que cumplan los requerimientos definidos en el problema.

Este análisis sistemático se extenderá a problemas en los que haya incluidos alcoholes y la reacción de Grignard. Como ejemplos, se considerará la síntesis de un diol acíclico y un ciclohexano disustituido, y se profundizará en los pasos cruciales que reúnan los esqueletos de carbono y generen los grupos funcionales finales.

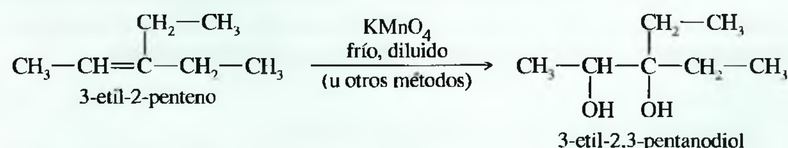
PROBLEMA EJEMPLO

El primer ejemplo consiste en sintetizar el 3-etil-2,3-pentanodiol a partir de compuestos que no contengan más de tres átomos de carbono.

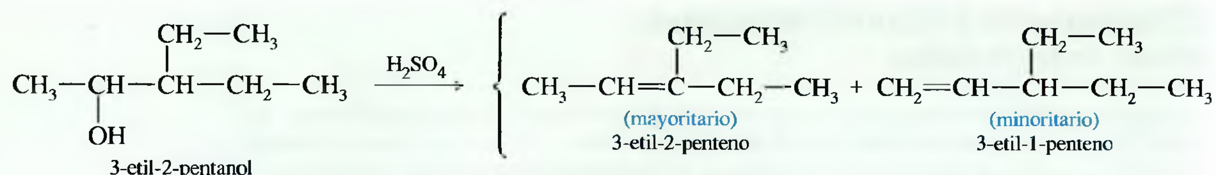


3-etil-2,3-pentanodiol

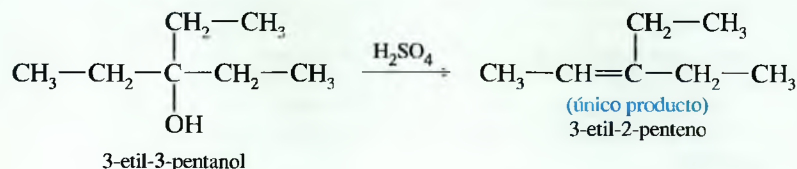
1. **Revise los grupos funcionales y el esqueleto de carbono del compuesto que se quiere obtener.** El compuesto es un diol vecinal (glicol) que contiene siete átomos de carbono. Los glicoles normalmente se obtienen por hidroxilación de los alquenos y este glicol se debería obtener por hidroxilación del 3-etil-2-penteno, que se transforma efectivamente en el compuesto final.



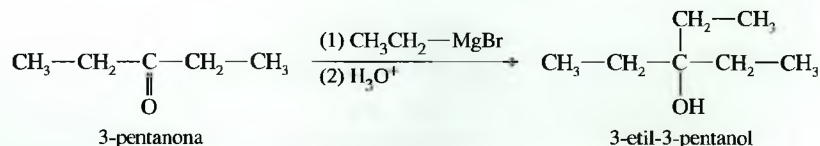
2. **Revise los grupos funcionales y los esqueletos de carbono de las sustancias iniciales (si se especifican) y piense en cómo estos esqueletos se pueden acoplar para dar el producto final.** La limitación es que las sustancias iniciales no tienen que contener más de tres átomos de carbono. Para formar un producto de siete átomos de carbono se requieren al menos tres fragmentos, probablemente un fragmento de tres carbonos y dos fragmentos de dos carbonos. Se necesitará un grupo funcional que pueda ser convertido en un alqueno con el doble enlace en el C2 o en el C3 de la cadena, ya que el 3-etil-2-penteno tiene un doble enlace entre C2 y C3.
3. **Compare métodos para obtener el esqueleto carbonado del compuesto final. ¿Cuál de ellos proporciona un intermedio clave con el esqueleto de carbono correcto y los grupos funcionales correctamente posicionados para poder obtener la funcionalidad presente en el compuesto final?** En este punto, la reacción de Grignard es el mejor método para obtener un esqueleto de carbono, reacción que se utiliza para obtener alcoholes primarios, secundarios y terciarios. El alcohol secundario 3-etil-2-pentanol tiene su grupo funcional en C2, mientras que el alcohol terciario 3-etil-3-pentanol lo tiene en C3. Cualquiera de estos alcoholes puede ser sintetizado por una reacción de Grignard apropiada, pero el 3-etil-2-pentanol se puede deshidratar dando lugar a una mezcla de productos. Debido a su simetría, el 3-etil-3-pentanol se deshidrata para obtener sólo el alqueno deseado, 3-etil-2-penteno; también se deshidrata con más facilidad porque es un alcohol terciario.



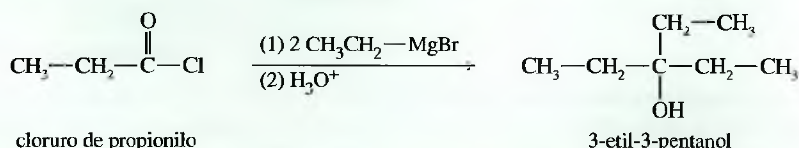
Síntesis preferida:



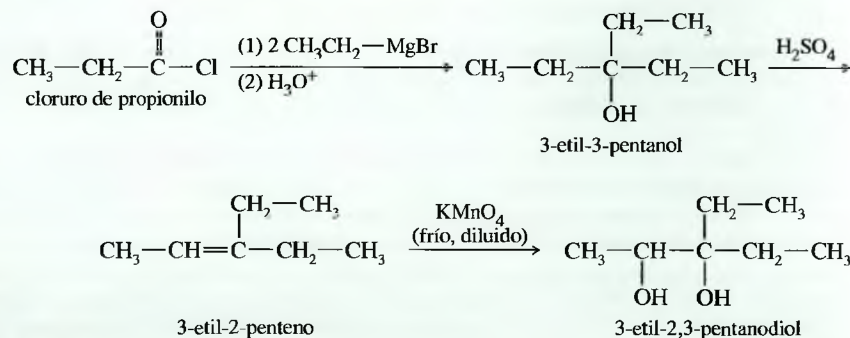
4. **Trabajando hacia atrás (retrosíntesis) con tantos pasos como sean precisos, compare métodos para sintetizar los reactivos necesarios para conseguir el intermedio clave. Este proceso requiere escribir varias secuencias de reacciones posibles y evaluarlas, memorizando las sustancias de partida especificadas.**
El intermedio clave, 3-etil-3-pentanol, es simplemente metanol sustituido por tres grupos etilo. El último paso en su síntesis será añadir un grupo etilo. La adición de bromuro de etil magnesio a la 3-pentanona da lugar a 3-etil-3-pentanol.



La síntesis de 3-pentanona a partir de un fragmento de tres carbonos y un fragmento de dos carbonos requiere varios pasos (*véase* Problema 11.37). Quizás, haya una alternativa mejor, considerando que el intermedio clave tiene tres grupos etilo en un átomo de carbono carbinol. Se pueden añadir dos grupos alquilo similares en una reacción de Grignard con un cloruro de ácido o un éster (Sección 10.9D). La adición de 2 moles de bromuro de etil magnesio a un cloruro de ácido de tres carbonos da lugar a 3-etil-3-pentanol.



5. **Resuma la síntesis completa en el sentido directo, incluyendo todos los pasos y todos los reactivos, y la comprobación de errores y omisiones.**



PROBLEMA 11.37

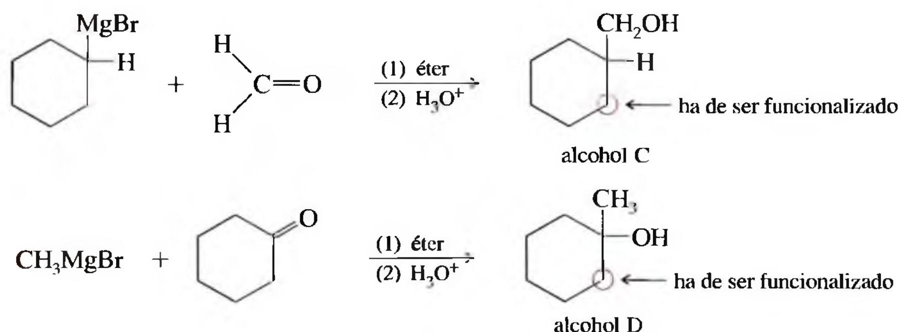
Para practicar los pasos anteriores, proponga la síntesis de:
(a) 3-etil-2-pentanol a partir de compuestos que no contengan más de tres átomos de carbono.
(b) 3-3-pentanona a partir de alcoholes que no contengan más de tres átomos de carbono.

PROBLEMA EJEMPLO

Como otro ejemplo de aproximación sintética a la síntesis en varios pasos, se considerará la síntesis del 1-bromo-2-metilciclohexano a partir de ciclohexanol.



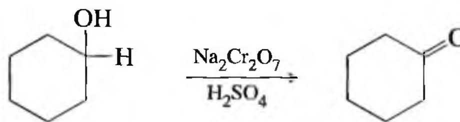
1. **Revise los grupos funcionales y el esqueleto de carbono del compuesto que se quiere obtener.** El esqueleto tiene siete átomos de carbono: un anillo de ciclohexilo con un grupo metilo; se trata de un bromuro de cicloalquilo, con el átomo de bromo enlazado a un átomo de carbono del anillo.
2. **Revise los grupos funcionales y los esqueletos de carbono de las sustancias iniciales (si se especifican) y piense en cómo estos esqueletos se pueden ensamblar para dar el producto final.** El compuesto inicial sólo tiene seis átomos de carbono, al que se debe añadir un grupo metilo, presumiblemente donde está el grupo funcional. No hay restricciones sobre el reactivo metilante, pero se ha de obtener un producto con un grupo funcional que se pueda convertir en un haluro adyacente.
3. **Compare métodos para obtener el esqueleto carbonado del compuesto final. ¿Cuál de ellos proporciona un intermedio clave con el esqueleto de carbono correcto y los grupos funcionales correctamente posicionados para poder obtener la funcionalidad adecuada en el compuesto final?** De nuevo, la reacción de Grignard es el mejor método, pero hay dos reacciones posibles que dan lugar al esqueleto metilciclohexano. Se puede añadir un reactivo de Grignard ciclohexílico a formaldehído, o un reactivo de Grignard metílico a ciclohexanona. Hay otras posibilidades, pero ninguna tan directa como las anteriores.



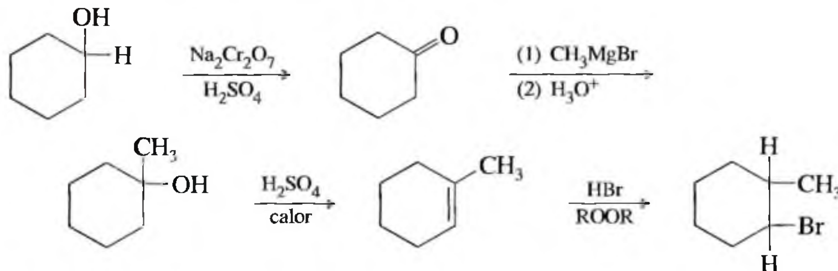
Ningún producto tiene el grupo funcional alcohol en el átomo de carbono que está funcionalizado en el compuesto final. El alcohol C necesita mover su grupo funcional a dos átomos de carbono de distancia, mientras que el alcohol D sólo necesita moverlo un átomo de carbono. La conversión del alcohol D en un alqueno funcionaliza el átomo de carbono correcto. La adición anti-Markovnikov de HBr transforma el alqueno en un haluro de alquilo con el átomo de bromo en el átomo de carbono correcto.



4. **Trabajando hacia atrás con tantos pasos como sean necesarios compare métodos para sintetizar los reactivos necesarios para conseguir el intermedio clave.**
Todo lo que queda es obtener ciclohexanona por oxidación de ciclohexanol.



5. **Resuma la síntesis completa en el sentido real, incluyendo todos los pasos y todos los reactivos, y la comprobación de errores y omisiones.**

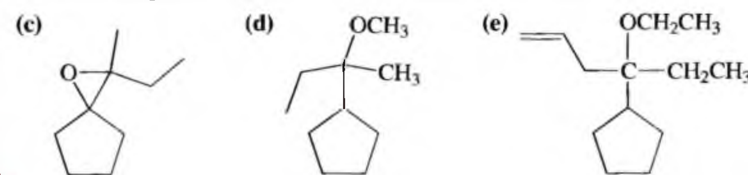


El Problema 11.38 le ayudará a adquirir práctica en las síntesis de varios pasos y en la utilización de alcoholes como intermedios.

PROBLEMA 11.38

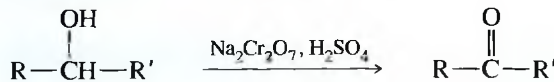
Desarrolle una síntesis para los compuestos siguientes. Como sustancias iniciales se puede utilizar ciclopentanol, alcoholes que no contengan más de cuatro átomos de carbono, y cualquier reactivo y disolvente común.

(a) *trans*-ciclopentano-1,2-diol **(b)** 1-cloro-1-etilciclopentano

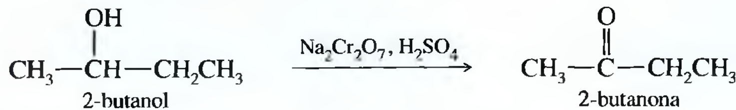


RESUMEN Reacciones de alcoholes

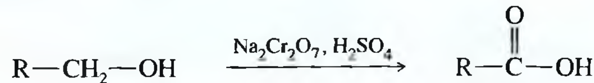
1. Reacciones de oxidación-reducción
(*a*) *Oxidación de alcoholes secundarios a cetonas* (Sección 11.2A)



Ejemplo



(*b*) *Oxidación de alcoholes primarios a ácidos carboxílicos* (Sección 11.2B)



Ejemplo

$$CH_3(CH_2)_4{-}CH_2{-}OH \xrightarrow{Na_2Cr_2O_7,\ H_2SO_4} CH_3(CH_2)_4{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}OH$$

1-hexanol → ácido hexanoico

(*c*) *Oxidación de alcoholes primarios a aldehídos* (Sección 11.2B)

$$R{-}CH_2{-}OH \xrightarrow{PCC} R{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}H$$

Ejemplo

$$CH_3(CH_2)_4{-}CH_2{-}OH \xrightarrow{PCC} CH_3(CH_2)_4{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}H$$

1-hexanol → hexanal

(*d*) *Reducción de alcoholes a alcanos* (Sección 11.6)

$$R{-}OH \xrightarrow[(2)\ LiAlH_4]{(1)\ TsCl/piridina} R{-}H$$

Ejemplo

ciclohexanol (ciclohexano con H y OH en el mismo carbono) $\xrightarrow[(2)\ LiAlH_4]{(1)\ TsCl/piridina}$ ciclohexano (H, H)

ciclohexanol → ciclohexano

2. Ruptura del grupo hidroxilo del alcohol $-C \wr O{-}H$

(*a*) *Conversión de los alcoholes a haluros de alquilo* (Secciones 11.7 a 11.9)

$$R{-}OH \xrightarrow{HCl\ o\ SOCl_2/piridina} R{-}Cl$$

$$R{-}OH \xrightarrow{HBr\ o\ PBr_3} R{-}Br$$

$$R{-}OH \xrightarrow{HI\ o\ P/I_2} R{-}I$$

Ejemplos

$$(CH_3)_3C{-}OH \xrightarrow{HCl} (CH_3)_3C{-}Cl$$

alcohol *terc*-butílico → cloruro de *terc*-butilo

$$(CH_3)_2CH{-}CH_2OH \xrightarrow{PBr_3} (CH_3)_2CH{-}CH_2Br$$

alcohol isobutílico → bromuro de isobutilo

$$CH_3(CH_2)_4{-}CH_2OH \xrightarrow{P/I_2} CH_3(CH_2)_4{-}CH_2I$$

1-hexanol → 1-yodohexano

(*b*) *Deshidratación de alcoholes para formar alquenos* (Sección 11.10A)

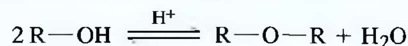
$$-\overset{H}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}-\overset{OH}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}- \underset{}{\overset{H_2SO_4\ o\ H_3PO_4}{\rightleftarrows}} \;>C{=}C<\; + H_2O$$

Ejemplo

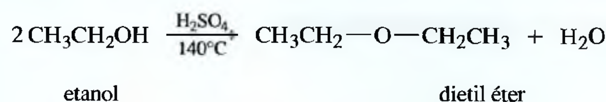
ciclohexanol $\xrightarrow{H_2SO_4,\ calor}$ ciclohexeno $+ H_2O$

ciclohexanol → ciclohexeno

(*c*) *Deshidratación industrial de alcoholes para formar éteres* (Sección 11.10B)

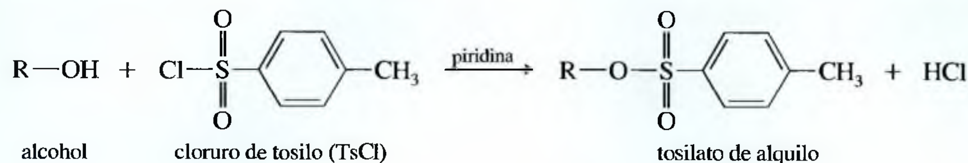


Ejemplo

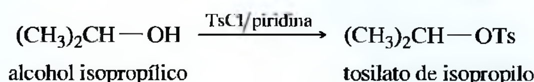


3. Ruptura del protón hidroxilo —C—O—H

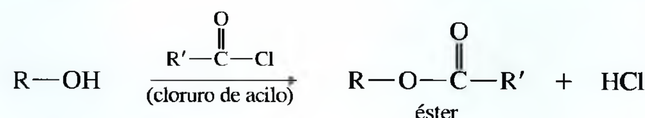
(*a*) *Tosilación* (Sección 11.5)



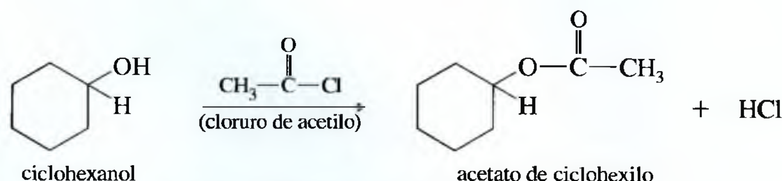
Ejemplo



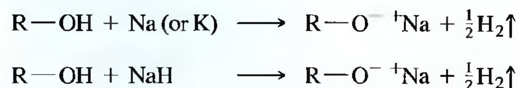
(*b*) *Acilación para formar ésteres* (Sección 12.12)



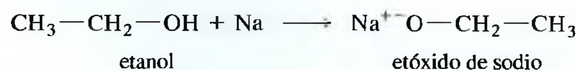
Ejemplo



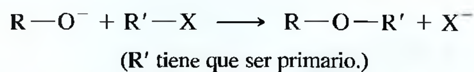
(*c*) *Desprotonación para formar un alcóxido* (Sección 11.14)



Ejemplo



(*d*) *Síntesis de éteres de Williamson* (Secciones 11.14 y 14.5)



(R′ tiene que ser primario.)

Ejemplo



Glosario del Capítulo 11

Ácido crómico (reactivo) Solución que se forma añadiendo dicromato de sodio o de potasio (y una pequeña cantidad de agua) a ácido sulfúrico concentrado. (p. 447)

Ensayo del ácido crómico: cuando se calienta un alcohol primario o secundario con ácido crómico (reactivo), el color naranja cambia a verde o azul. Un compuesto que no sea oxidable (como un alcohol terciario, una cetona o un alcano) no produce cambio de color. (p. 449)

Alcohol deshidrogenasa (ADH) Enzima que utilizan las células para oxidar el alcohol etílico a acetaldehído. (p. 452)

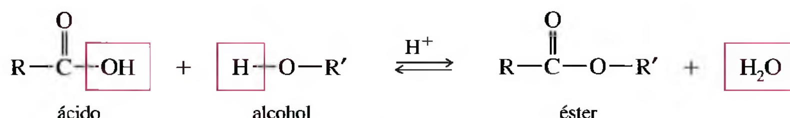
Clorocromato de piridinio (PCC) Complejo de trióxido de cromo con piridina y HCl. El PCC oxida los alcoholes primarios a aldehídos. (p. 449)

Dinucleótido nicotinamida-adenina (NAD) Intermedio biológico implicado en reacciones redox de enzimas, tales como la alcohol-deshidrogenasa. (p. 452)

Ensayo de Lucas Ensayo que se utiliza para determinar si un alcohol es primario, secundario o terciario. El ensayo mide la velocidad de reacción con el reactivo de Lucas, $ZnCl_2$ en HCl concentrado. Los alcoholes terciarios reaccionan rápido, los alcoholes secundarios reaccionan más lentamente y los alcoholes primarios reaccionan muy lentamente. (p. 459)

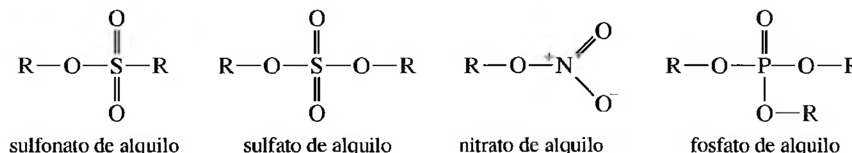
Éster Derivado de un ácido que se forma por la reacción de un ácido con un alcohol con pérdida de agua. Los ésteres más comunes son los ésteres carboxílicos, formados a partir de ácidos carboxílicos y alcoholes. (p. 474)

Esterificación de Fischer: reacción de un alcohol con ácido carboxílico, catalizada por un ácido, para formar un éster. (p. 474)



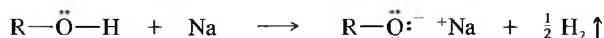
Éster del ácido *p*-toluensulfónico (tosilato) Éster formado a partir de un alcohol y ácido *para*-toluensulfónico. Igual que los iones haluro, el anión tosilato es un excelente grupo saliente. (p. 455)

Ésteres de ácidos inorgánicos Compuestos formados a partir de alcoholes y ácidos inorgánicos con pérdida de agua. (p. 475) Ejemplos:



Éter Compuesto que contiene un oxígeno enlazado a dos grupos alquilo o arilo. (p. 478)

Ión alcóxido Anión formado por la desprotonación de un alcohol. (p. 477)



Oxidación Pérdida de H_2, adición de O u O_2, adición de X_2 (halógenos). Incremento del número de enlaces con oxígeno o con halógenos, o disminución del número de enlaces con hidrógeno. (p. 445)

Oxidación de Swern Oxidación suave con DMSO y cloruro de oxalilo, que puede oxidar los alcoholes primarios a aldehídos y los alcoholes secundarios a cetonas. (p. 450)

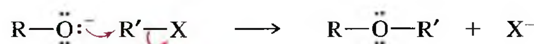
Reactivo de Collins ($CrO_3 \cdot 2$ piridina) Complejo de trióxido de cromo con piridina, utilizado para la oxidación selectiva de los alcoholes primarios a aldehídos. (p. 450)

Reactivo de Jones Solución de ácido crómico diluido en acetona que se utiliza para las oxidaciones de los alcoholes. (p. 450)

Reducción Adición de H_2 (o H^-), pérdida de O u O_2, pérdida de X_2 (halógenos). Reducción del número de enlaces con oxígeno o con halógenos, o incremento del número de enlaces con hidrógeno. (p. 445)

Reordenamiento pinacolínico Deshidratación de un glicol en el que uno de los grupos emigra para dar lugar a una cetona. (p. 472)

Síntesis de éteres de Williamson Reacción S_N2 entre un ión alcóxido, y un haluro o tosilato de un alquilo primario. El producto es un éter. (p. 478)



Pautas esenciales para resolver los problemas del Capítulo 11

1. Estudiar si se requiere oxidación o reducción para interconvertir alcanos, alcoholes, aldehídos, cetonas y ácidos. Pensar en qué reactivos se necesitan para llevar a cabo esta conversión.
2. Predecir los productos de las reacciones de los alcoholes con:
   (a) Agentes oxidantes y reductores.
   (b) Ácidos carboxílicos y cloruros de ácido.
   (c) Reactivos deshidratantes, especialmente H_2SO_4 y H_3PO_4.
   (d) Ácidos inorgánicos.
   (e) Sodio, potasio e hidruro de sodio.
3. Predecir los productos de las reacciones de los iones alcóxido.
4. Proponer ensayos químicos para distinguir los alcoholes de otro tipo de compuestos ya estudiados.
5. Utilizar los conocimientos de las reacciones de los alcoholes y de los dioles para proponer mecanismos y productos de reacciones similares que nunca se han visto.
6. Estudiar cómo se puede convertir un alcohol en el compuesto que se pide en el problema, el cual tiene un grupo funcional diferente.
7. Predecir los productos de reordenamiento pinacolínico y de ruptura de glicoles con peryodato.
8. Utilizar el análisis retrosintético para proponer síntesis de compuestos en un solo paso y en varios pasos, utilizando alcoholes como intermedios (especialmente aquellos que utilizan reactivos de Grignard y organolíticos para conseguir los esqueletos de carbono).

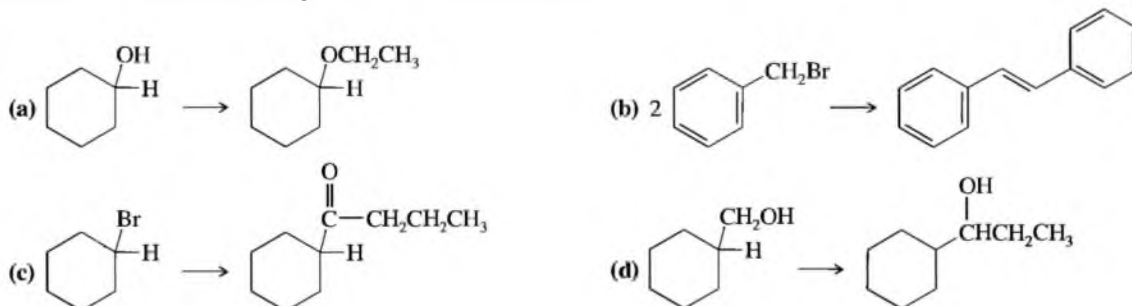
Problemas

11.39 Defina brevemente cada uno de los siguiente términos y ponga un ejemplo de cada uno.
(a) oxidación con PCC (b) éster carboxílico (c) tosilato
(d) éter (e) síntesis de éteres de Williamson (f) fosfato de alquilo
(g) ensayo de Lucas (h) reordenamiento pinacolínico (i) oxidación con ácido crómico
(j) ión alcóxido (k) nitrato de alquilo

11.40 En cada caso, explique cómo sintetizaría el cloruro, bromuro y yoduro de los alcoholes correspondientes.
(a) 1-halobutano (halo = cloro, bromo, yodo) (b) halociclopentano
(c) 1-halo-1-metilciclohexano (d) 1-halo-2-metilciclohexano

11.41 Prediga los productos mayoritarios de las siguientes reacciones, incluyendo la estereoquímica donde se requiera.
(a) (*R*)-2-butanol + TsCl en piridina (b) tosilato de (*S*)-2-butilo + NaBr
(c) ciclooctanol + CrO_3/H_2SO_4 (d) ciclopentilmetanol + CrO_3·piridina·HCl
(e) ciclopentilmetanol + $Na_2Cr_2O_7/H_2SO_4$ (f) ciclopentanol + $HCl/ZnCl_2$
(g) cicloheptanol + $LiAlH_4/TiCl_4$ (h) ciclooctilmetanol + CH_3CH_2MgBr
(i) *terc*-butóxido de potasio + yoduro de metilo (j) metóxido de sodio + yoduro de *terc*-butilo
(k) *n*-butanol + HBr (l) ciclopentanol + H_2SO_4/calor
(m) producto de (l) + (1) OsO_4/H_2O_2, (2) HIO_4 (n) etóxido de sodio + 1-bromobutano
(o) etóxido de sodio + 2-metil-2-bromobutano

11.42 Explique cómo realizaría las siguientes conversiones sintéticas:



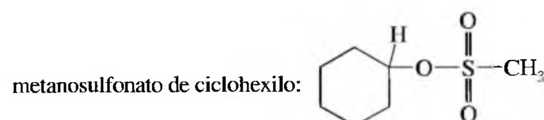
11.43 Prediga los productos mayoritarios de deshidratación catalizada por ácido sulfúrico.
(a) 1-hexanol (b) 2-hexanol (c) 3-pentanol
(d) 1-metilciclopentanol (e) ciclopentilmetanol (f) 2-metilciclopentanol

11.44 Prediga los productos de esterificación de los siguientes pares ácido/alcohol:

(a) $CH_3CH_2CH_2COOH + CH_3OH$ (b) fenol (OH) + $CH_3—C(=O)—OH$

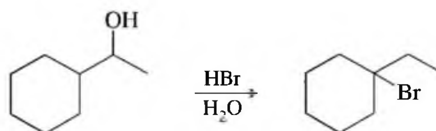
(c) benceno–COOH + CH_3CH_2OH (d) $2\ CH_3CH_2OH + H_3PO_4$ (e) $CH_3OH + HNO_3$

11.45 Explique cómo obtendría el éster metanosulfonato de ciclohexilo, a partir de ciclohexanol y un cloruro de ácido adecuado.

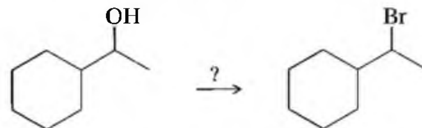
metanosulfonato de ciclohexilo:


11.46 Explique cómo transformaría (*S*)-2-hexanol en:
(a) (*S*)-2-clorohexano (b) (*R*)-2-bromohexano

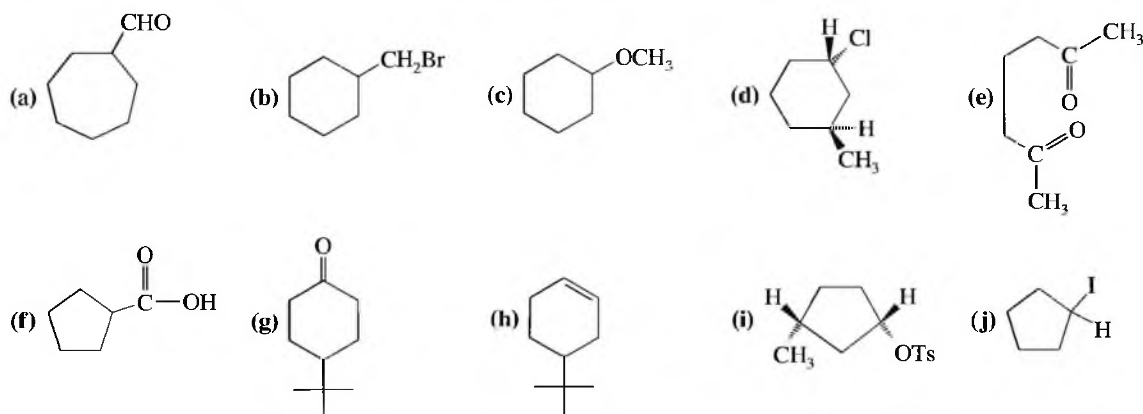
11.47 Cuando el 1-ciclohexiletanol reacciona con HBr concentrado, acuoso, el producto mayoritario es el 1-bromo-1-etilciclohexano.



(a) Proponga un mecanismo para esta reacción.
(b) ¿Cómo transformaría 1-ciclohexiletanol en (1-bromoetil)-ciclohexano con buen rendimiento?



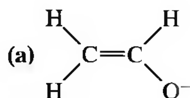
11.48 Explique cómo obtendría cada uno de los siguientes compuestos, a partir de un alcohol.

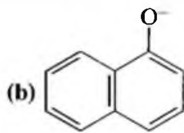


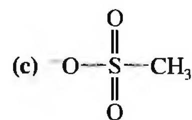
11.49 Prediga los productos mayoritarios (incluyendo la estereoquímica) de la reacción del *cis*-3-metilciclohexanol con cada uno de los reactivos siguientes:
(a) PBr_3 (b) $SOCl_2$ (c) reactivo de Lucas (d) HBr concentrado (e) (1) TsCl/piridina, (2) NaBr

11.50 Explique qué ensayos químicos utilizaría para diferenciar los siguientes pares de compuestos. Describa, en cada caso, qué haría y qué observaría.
(a) 1-butanol y 2-butanol (b) 2-butanol y 2-metil-2-butanol
(c) ciclohexanol y ciclohexeno (d) ciclohexanol y ciclohexanona
(e) ciclohexanona y 1-metilciclohexanol

11.51 Represente las estructuras de resonancia importantes de los siguientes aniones:

(a) 

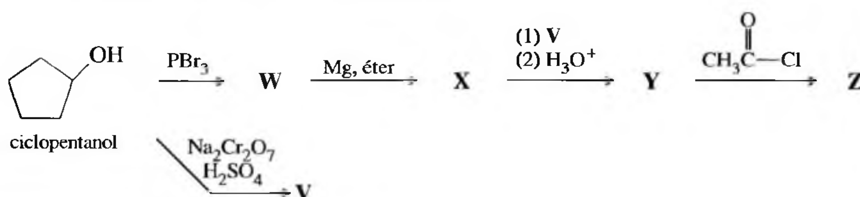
(b) 

(c) 

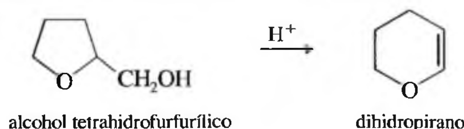
11.52 El compuesto **A** es un alcohol ópticamente activo. El tratamiento con ácido crómico convierte **A** en una cetona, **B**. En una reacción separada, se trata **A** con PBr_3, convirtiendo **A** en un compuesto **C**. El compuesto **C** se purifica y, a continuación, se le hace reaccionar con magnesio en éter. Se añade el compuesto **B** a la solución del reactivo de Grignard. Después de una hidrólisis, se encuentra que esta solución contiene 3,4-dimetil-3-hexanol. Proponga estructuras para los compuestos **A**, **B** y **C**.



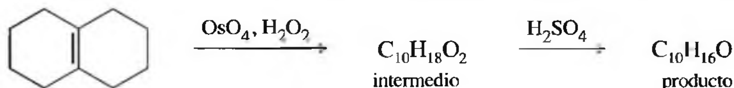
11.53 Represente las estructuras de los intermedios y de los productos desde **V** hasta **Z**.



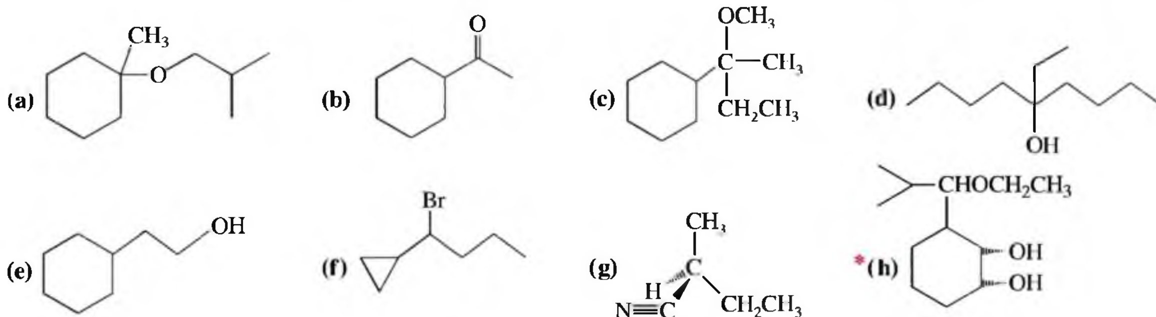
11.54 Utilizando un catalizador ácido, el alcohol tetrahidrofurfurílico reacciona para dar lugar a dihidropirano con muy buen rendimiento. Proponga un mecanismo para explicar esta síntesis inusual.



***11.55** El siguiente compuesto primero se trata con OsO_4/H_2O_2 y, a continuación, con H_2SO_4 concentrado. Proponga las estructuras de los dos productos intermedios y del producto final, que ha experimentado un reordenamiento pinacolínico.



11.56 Explique cómo sintetizaría cada uno de los siguientes compuestos. Como sustancias iniciales se han de utilizar alcoholes que contengan como máximo cuatro átomos de carbono, ciclohexanol, cualquier disolvente que sea necesario y reactivos inorgánicos.



***11.57** Muchos alcoholes experimentan reacciones de deshidratación a 0°C cuando se tratan con oxicloruro de fósforo ($POCl_3$) en el disolvente básico piridina. El oxicloruro de fósforo es el cloruro del ácido fosfórico, con 3 átomos de cloro sustituyendo a los grupos hidroxilo del ácido fosfórico.

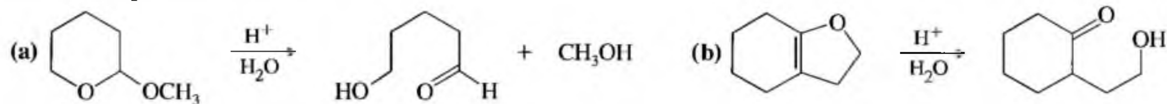
(a) Proponga un mecanismo para la deshidratación del ciclopentanol utilizando $POCl_3$ y piridina. La primera parte del mecanismo, formación de un éster diclorofosfato, es similar a la primera parte del mecanismo de la reacción de un alcohol con cloruro de tionilo. Igual que un tosilato, el grupo diclorofosfato es un buen grupo saliente. La segunda parte del mecanismo podría ser de primer orden o de segundo orden. Represente las dos alternativas.

(b) Cuando se deshidrata el *trans*-2-metilciclopentanol utilizando $POCl_3$ en piridina, el producto mayoritario es el 3-metilciclopenteno y no el producto de Saytzeff. ¿Cuál es la esteroquímica de la deshidratación? ¿Qué implica esta estereoquímica sobre el mecanismo correcto de la parte (a)? Razónelo.

***11.58** Dos sustancias desconocidas, **X** e **Y**, las dos de fórmula molecular C_4H_8O, dan los siguientes resultados a partir de cuatro ensayos químicos. Con esta información, proponga estructuras coherentes para **X** e **Y**.

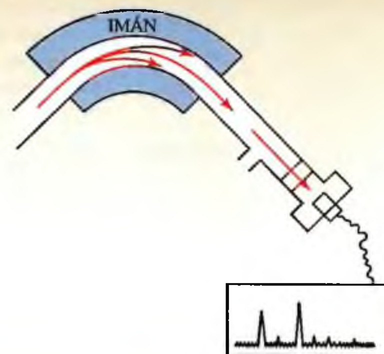
	Bromo	*No metal*	*Ácido crómico*	*Reactivo de Lucas*
Compuesto **X**	decoloración	burbujas	naranja a verde	no hay reacción
Compuesto **Y**	no hay reacción	no hay reacción	no hay reacción	no hay reacción

***11.59** Los alcoholes se combinan con las cetonas y con los aldehídos para dar lugar a derivados interesantes, los cuales se discutirán en el Capítulo 18. Las reacciones siguientes muestran la hidrólisis de dos de estos derivados. Proponga mecanismos para estas reacciones.



CAPÍTULO 12

Espectroscopía de infrarrojo y espectrometría de masas



12.1 Introducción

Una de las tareas más importantes de la química orgánica es la determinación de las estructuras de las moléculas orgánicas. Cuando se aísla un compuesto a partir de un producto natural, se debe determinar su estructura antes de sintetizarlo. Siempre que se lleva a cabo una reacción, se ha de determinar si el producto tiene la estructura deseada. La estructura de un producto no deseado se ha de conocer para que, de esta manera, se puedan alterar las condiciones de reacción y obtener el compuesto de interés.

En muchos casos, un compuesto se puede identificar por medios químicos. La fórmula molecular se encuentra analizando la composición elemental y determinando la masa molecular. Si el compuesto se ha caracterizado con anterioridad, se pueden comparar sus propiedades físicas (punto de fusión, punto de ebullición, etc.) con los valores publicados. Los ensayos químicos pueden sugerir los grupos funcionales presentes en la molécula y, así, estrechar el margen de posibles estructuras antes de utilizar las propiedades físicas para su identificación.

Sin embargo, estos procedimientos no son suficientes para compuestos nuevos o de gran complejidad que no hayan sido sintetizados y caracterizados con anterioridad; también son poco prácticos para los compuestos que son difíciles de obtener, ya que se requiere bastante cantidad de sustancia para poder completar el análisis elemental y todos los ensayos químicos de grupos funcionales. Se necesitan técnicas analíticas que funcionen con pequeñas cantidades de muestra y que no sean destructivas, es decir, que no destruyan la muestra.

Las técnicas espectroscópicas suelen reunir esos requerimientos. La **espectroscopía de absorción** es la medida de la cantidad de luz absorbida por un compuesto en función de la longitud de onda de la luz. En general, se irradia una muestra con una fuente de luz y se mide la cantidad de luz transmitida a varias longitudes de onda, utilizando un detector y registrando el fenómeno en un gráfico. Al contrario que en los ensayos químicos, la mayoría de las técnicas espectroscópicas *no son destructivas*, es decir, no destruyen la muestra durante el análisis; se pueden realizar diferentes tipos de espectros sin pérdida, o perdiendo muy poco, de muestra.

En este libro, se estudiarán cuatro técnicas espectroscópicas o técnicas relacionadas que servirán como poderosas herramientas para la determinación de estructuras en química orgánica:

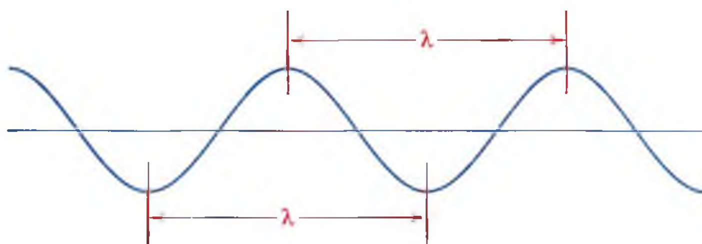
1. La **espectroscopía infrarroja (IR)**, tratada en este capítulo, se debe a las vibraciones de los enlaces y proporciona información de los grupos funcionales presentes.
2. En la **espectrometría de masas** (**EM**), también tratada en este capítulo, se bombardean moléculas con electrones y otras partículas, rompiéndose las moléculas. El análisis de las masas de los fragmentos da información sobre la masa molecular, permite conocer, con cierta frecuencia, la fórmula molecular, y da pautas sobre la estructura y los grupos funcionales presentes en la molécula. En este análisis se consume o destruye menos de un miligramo de muestra.
3. La **espectroscopía de resonancia magnética nuclear** (**RMN**), tratada en el Capítulo 13, se permite determinar el entorno que rodea a los átomos de hidrógeno (o a los átomos de carbono), y proporciona información sobre la estructura de los grupos alquilo y claves sobre la presencia de grupos funcionales.

4. La **espectroscopía ultravioleta (UV)**, tratada en el Capítulo 15, se basa en las transiciones electrónicas y proporciona información sobre el tipo y la naturaleza (electrónica) de los enlaces en la molécula de la muestra.

Estas técnicas espectroscópicas son complementarias y son más poderosas cuando se utilizan conjuntamente. En muchos casos, no se puede identificar completamente un compuesto desconocido a partir de un solo espectro sin información adicional; sin embargo, con dos o más tipos de espectros diferentes, se puede determinar la estructura. En el Capítulo 13 se verá cómo se combina la información de diferentes tipos de espectroscopía para poder conocer con seguridad una estructura.

12.2 El espectro electromagnético

La luz visible, luz infrarroja, luz ultravioleta, microondas y ondas de radio son ejemplos de radiaciones electromagnéticas. Todas ellas viajan a la velocidad de la luz (aproximadamente 3×10^{10} cm/s, en el vacío), pero difieren en la frecuencia y en la longitud de onda. La **frecuencia** de una onda es el número de ondas que pasan por un punto fijo cada segundo. La frecuencia se representa por la letra griega ν («nu»), y generalmente se mide en hertzios (Hz), ciclos por segundo. La **longitud de onda**, representada por la letra griega λ («lambda»), es la distancia entre dos picos (o dos valles) de una onda.



La longitud de onda y la frecuencia, las cuales son inversamente proporcionales, están relacionadas por la ecuación:

$$\nu\lambda = c \quad \text{o} \quad \lambda = \frac{c}{\nu}$$

donde:

c = velocidad de la luz (3×10^{10} cm/s)

ν = frecuencia en hertzios

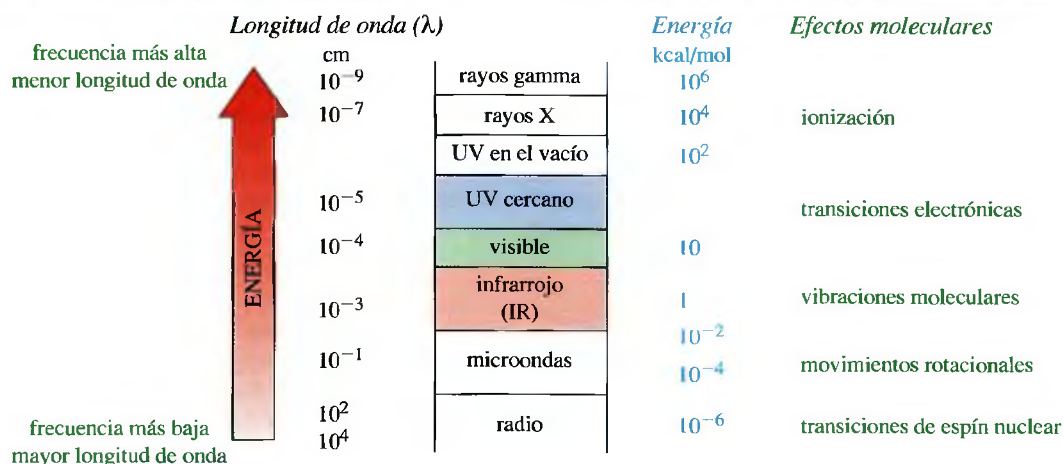
λ = longitud de onda en centrímetros

Las ondas electromagnéticas viajan como los **fotones**, corpúsculos de energía carentes de masa. La energía de un fotón es proporcional a su frecuencia e inversamente proporcional a su longitud de onda. Un fotón de frecuencia ν (o longitud de onda λ) tiene una energía dada por:

$$\varepsilon = h\nu = \frac{hc}{\lambda}$$

donde h es la constante de Planck, 1.58×10^{-37} kcal/s o 6.62×10^{-37} kJ/s.

En ciertas condiciones, una molécula puede absorber la energía de un fotón que ha chocado sobre ella. En este caso, la energía de la molécula aumenta una cantidad igual a la energía del fotón, $h\nu$. Por esta razón, la irradiación de una mezcla de reacción se suele representar por el símbolo $h\nu$.



▲ **Figura 12.1**
El espectro electromagnético.

El **espectro electromagnético** es el intervalo de todas las frecuencias posibles, desde cero hasta el infinito. En la práctica, en el espectro se representan desde las bajas frecuencias de radio utilizadas en las comunicaciones con submarinos hasta las altas frecuencias de los rayos gamma. La Figura 12.1 muestra la relación entre la longitud de onda y la energía de las diferentes partes del espectro electromagnético.

El espectro electromagnético es continuo y las posiciones exactas de las líneas divisorias entre las diferentes regiones son arbitrarias. En la parte superior del espectro de la Figura 12.1 se encuentran las frecuencias más altas, las longitudes de onda más cortas y las energías más altas. En la parte inferior se encuentran las frecuencias más bajas, las longitudes de onda más largas y las energías más bajas. Los rayos X (de energía muy alta) son tan energéticos que excitan a los electrones hacia todos los niveles de energía, produciendo ionización. El intervalo de energías en el ultravioleta-visible excita a los electrones a niveles de energía más altos dentro de las moléculas. Las energías de infrarrojo producen vibraciones moleculares y las energías de microondas producen rotaciones. Las frecuencias de las ondas de radio (energía muy baja) producen transiciones de espín nuclear que se observan en la espectroscopía RMN.

12.3 La región del infrarrojo

La región infrarroja (del latín, *infra*, «debajo» del rojo) del espectro corresponde a frecuencias que se encuentran justo por debajo del visible, y por encima de las microondas más altas y de las frecuencias de radar: longitudes de onda entre 8×10^{-5} cm y 1×10^{-2} cm. Los espectrómetros de infrarrojo suelen operar en el medio de esta región, a longitudes de onda entre 2.5×10^{-4} cm y 25×10^{-4} cm, correspondiendo a energías entre 1.1 y 11 kcal/mol (4.6 a 46 kJ/mol). Los fotones de luz infrarroja no tienen suficiente energía para producir transiciones electrónicas, pero pueden hacer que grupos de átomos vibren respecto a los enlaces que los conectan. Igual que en las transiciones electrónicas, estas transiciones vibracionales corresponden a distintas energías y las moléculas absorben radiación infrarroja sólo a ciertas longitudes de onda y frecuencias.

La posición de una banda infrarroja se especifica por su longitud de onda (λ), y se mide en *micras* (μm). Una micra (o *micrómetro*) corresponde a 10^{-6} o 10^{-4} cm; sin embargo, una unidad más común es el **número de onda** ($\bar{\nu}$), que corresponde al número de ciclos (longitudes de onda) contenidos en un centímetro. El número de onda es el recíproco de la longitud de onda (en centímetros). Como 1 cm = 10 000 μm, el número de onda se

puede calcular dividiendo 10 000 entre la longitud de onda en micras. La unidad del número de onda es el cm^{-1} (*inverso del centímetro*).

$$\bar{\nu}\,(cm^{-1}) = \frac{1}{\lambda\,(cm)} = \frac{10\,000\,\mu m/cm}{\lambda\,(\mu m)} \quad o \quad \lambda\,(\mu m) = \frac{10\,000\,\mu m/cm}{\bar{\nu}\,(cm^{-1})}$$

Por ejemplo, una absorción a una longitud de onda de 4 μm corresponde a un número de onda de 2500 cm^{-1}.

$$\bar{\nu} = \frac{10\,000\,\mu m/cm}{4\,\mu m} = 2\,500\ cm^{-1} \quad o \quad \lambda = \frac{10\,000\,\mu m/cm}{2\,500\ cm^{-1}} = 4\,\mu m$$

Los números de onda (en cm^{-1}) se han convertido en la forma más frecuente de especificar las absorciones en IR y, por tanto, es el sistema que se utilizará en este libro. El número de onda es proporcional a la frecuencia (ν) de la onda, por lo que también es proporcional a la energía del fotón ($E = h\nu$). Sin embargo, en algunos trabajos a veces se utilizan las micras, por lo que se debería aprender cómo convertir estas unidades.

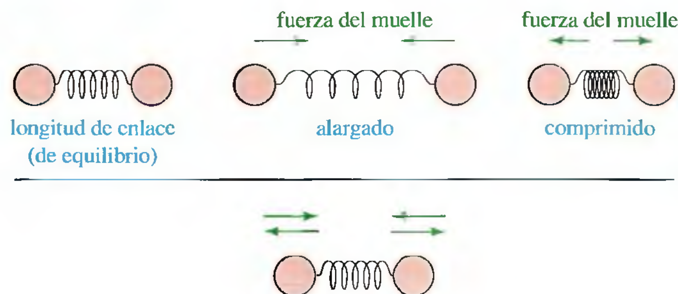
PROBLEMA 12.1

Complete la siguiente tabla de conversión:

$\bar{\nu}$ (cm^{-1})	4 000				1 700	1 640	1 600	400
λ (μm)	2.50	3.03	3.33	4.55				25.0

12.4 Vibraciones moleculares

Antes de discutir las absorciones de infrarrojo características, se debería entender parte de la teoría referida a la energía vibratoria de las moléculas. El siguiente dibujo muestra cómo un enlace covalente entre dos átomos se comporta, desde este punto de vista, como un muelle. Si el enlace se alarga, aparece una fuerza restauradora que hace que los dos átomos tiendan a juntarse hasta su longitud de enlace de equilibrio. Si el enlace se comprime, la fuerza restauradora hace que los átomos se separen. Cuando el enlace se alarga o se comprime, y a continuación se deja en libertad, los átomos vibran.



La frecuencia de la vibración depende de las masas de los átomos y de la rigidez del enlace. Los átomos más pesados vibran más lentamente que los más ligeros; por ejemplo, un enlace entre el carbono y el deuterio, C—D, tiene una frecuencia característica más baja que un enlace C—H. En un grupo de enlaces con energías de enlace similares, la *frecuencia disminuye al aumentar la masa atómica.*

Los enlaces más fuertes generalmente son más rígidos, requiriéndose más fuerza para alargarlos o comprimirlos. Como consecuencia, los enlaces más fuertes generalmente vibran más deprisa que los enlaces más débiles (suponiendo que los átomos tengan masas similares). Por ejemplo, los enlaces O—H son más fuertes que los enlaces C—H, por lo que los enlaces O—H vibran a frecuencias más altas. Los triples enlaces, C≡C, son más fuertes que los dobles enlaces, C═C, por lo que los triples enlaces vibran a frecuencias más altas que los dobles enlaces. De manera similar, los dobles enlaces vibran a frecuencias más altas que los enlaces sencillos C—C. En un grupo de átomos que tengan masas similares, la *frecuencia aumenta al aumentar la energía de enlace.*

TABLA 12.1 Frecuencias de tensión de enlace

Enlace	Energía de enlace [kcal (kJ)]	Frecuencia de tensión (cm^{-1})
Dependencia de la frecuencia de las masas atómicas		
C—H (átomos pesados ↓)	100 (420)	3 000 ($\bar{\nu}$ disminuye ↓)
C—D	100 (420)	2 100
C—C	83 (350)	1 200
Dependencia de la frecuencia de las energías de enlace		
C—C	83 (350) (enlaces fuertes ↓)	1 200 ($\bar{\nu}$ aumenta ↓)
C=C	146 (611)	1 660
C≡C	200 (840)	2 200
C—N	73 (305) ↓	1 200 ↓
C=N	147 (615)	1 650
C≡N	213 (891)	2 200
C—O	86 (360) ↓	1 100 ↓
C=O	178 (745)	1 700

Nota: en un grupo de enlaces con energías de enlace similares, *la frecuencia disminuye al aumentar la masa atómica*. En un grupo de enlaces entre átomos similares, *la frecuencia aumenta al aumentar la energía de enlace*. Las energías de enlace y las frecuencias varían en el mismo sentido. Los valores dados en esta tabla son aproximados.

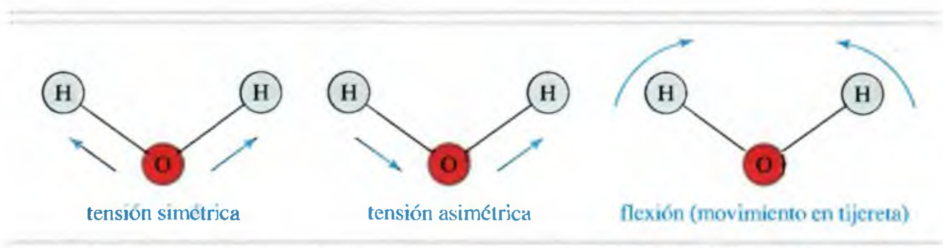
La Tabla 12.1 recoge algunos tipos de enlaces más frecuentes, junto con sus frecuencias de tensión, para mostrar la variación de la frecuencia respecto a las masas de los átomos y a la fuerza de los enlaces.

Incluso en los compuestos más sencillos, el espectro de infrarrojo contiene muchas absorciones diferentes, no solamente una absorción por cada enlace. Muchas de estas absorciones son debidas a las vibraciones de tensión de toda la molécula, o a las vibraciones de flexión o deformación. En una vibración de flexión, las longitudes de enlace permanecen constantes, pero los ángulos de enlace vibran alrededor de sus valores de equilibrio.

Si se consideran los modos de vibración fundamental de una molécula de agua (Figura 12.2), los dos enlaces O—H pueden tensionarse en fase uno respecto a otro (tensión simétrica) o pueden tensionarse sin estar en fase (tensión asimétrica). El ángulo del enlace H—O—H también puede variar, debido a vibraciones de flexión, haciendo un movimiento como el de las tijeras.

Una molécula no lineal con n átomos generalmente tiene $3n - 6$ modos de vibración fundamental, por lo tanto, el metano tiene $3(5) - 6 = 9$ modos fundamentales y el etano $3(8) - 6 = 18$ modos fundamentales. También se observan las combinaciones y los múltiplos de estos modos fundamentales simples de vibración. Como se puede observar, el número de absorciones en un espectro de infrarrojo puede ser bastante grande, incluso para las moléculas más sencillas.

Es improbable que dos compuestos diferentes (excepto los enantiómeros) tengan las mismas frecuencias de vibración; por este motivo, el espectro de infrarrojo es como si fuera «la huella dactilar» de una molécula. De hecho, a la región del espectro de infrarrojo que contiene la mayoría de las vibraciones (600 a 1 400 cm^{-1}) se le conoce como región de la **huella dactilar** del espectro.



▶ Figura 12.2
Una molécula no lineal con n átomos tiene $3n - 6$ modos de vibración fundamental. El agua tiene $3(3) - 6 = 3$ modos. Dos modos son de tensión y uno de flexión.

Las vibraciones de tensión más simples (en la región de 1 600 a 3 500 cm^{-1}) son las más características y predecibles, por lo tanto, será la región a estudiar en la que se centrará este capítulo. A pesar de que apenas se tratarán las vibraciones de flexión, se ha de recordar que estas absorciones generalmente aparecen en la región del espectro entre 600 y 1 400 cm^{-1}. Los espectroscopistas con gran experiencia pueden dar una gran cantidad de información sobre la estructura de una molécula a partir de las vibraciones de la región de la «huella dactilar». La tabla de referencia de las frecuencias de IR (Apéndice 2) recoge las frecuencias características de tensión y de flexión.

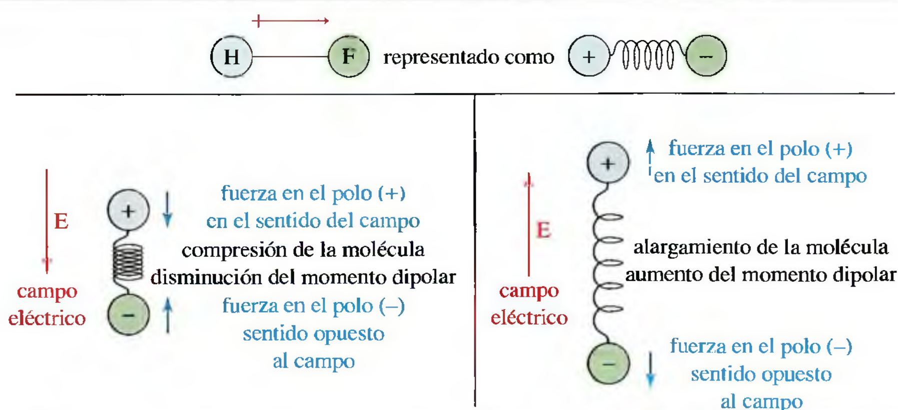
12.5 Vibraciones activas e inactivas en el IR[1]

No todas las vibraciones moleculares absorben radiación infrarroja. Para entender qué moléculas absorben radiación infrarroja y cuáles no, se necesita saber cómo interacciona un campo electromagnético con un enlace molecular. La clave de esta interacción radica en el momento dipolar del enlace. Un enlace con un momento dipolar se puede visualizar como una carga positiva y una carga negativa separadas por un muelle. Si este enlace se coloca en un campo eléctrico (Figura 12.3), se puede comprimir o alargar, dependiendo de la dirección del campo.

Uno de los componentes de una onda electromagnética es un campo eléctrico (**E**) rápidamente reversible. Este campo comprime y alarga, alternativamente, a un enlace polar, como se muestra en la Figura 12.3. Cuando el campo eléctrico se encuentra en el mismo sentido que el momento dipolar, el enlace se comprime y el momento dipolar disminuye; cuando el campo es opuesto al momento dipolar, el enlace se alarga y el momento dipolar aumenta. Si esta compresión y alargamiento alternativo del enlace se produce a una frecuencia que corresponde a la velocidad natural de vibración de la molécula, se puede absorber energía. Las vibraciones de enlaces con momentos dipolares generalmente dan lugar a absorciones en el **IR**[1] y se dice que son **activas en el IR**.

Si un enlace es simétrico y el momento dipolar es cero, el campo eléctrico no interacciona con el enlace. Por ejemplo, el triple enlace del acetileno (H—C≡C—H) tiene momento dipolar cero, y el momento dipolar seguirá siendo cero aunque el enlace se comprima o se alargue. Como la vibración no produce cambio en el momento dipolar, no hay absorción de energía. Esta vibración se dice que es **inactiva en el IR** y no produce absorción en el espectro de IR. La clave para que una vibración sea activa en el IR es que *la vibración ha de cambiar el momento dipolar de la molécula*.

En general, si un enlace tiene un momento dipolar, su frecuencia de tensión produce una absorción en el espectro de IR. Si un enlace está simétricamente sustituido y su momento dipolar es cero, no hay vibración de tensión en el espectro o ésta es débil. Los enlaces con momentos dipolares iguales a cero a veces producen absorciones (generalmente débiles) porque las colisiones moleculares, rotaciones y vibraciones hacen que estos enlaces sean asimétricos parte del tiempo.

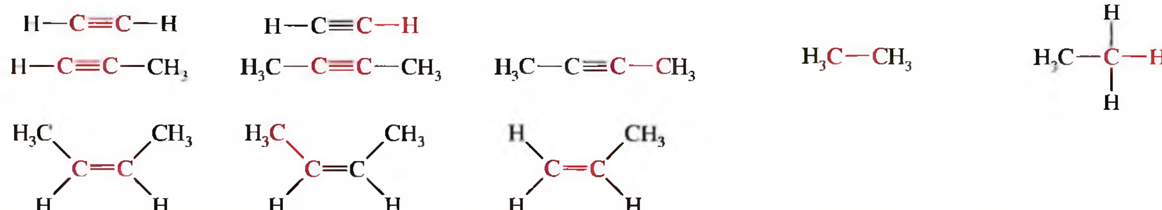


◀ **Figura 12.3**
Un enlace con un momento dipolar (como en el HF, por ejemplo) puede ser alargado o comprimido por un campo eléctrico, dependiendo del sentido del campo. Observe que la fuerza en la carga positiva está en el sentido del campo eléctrico (**E**) y la fuerza en la carga negativa está en el sentido opuesto.

[1] *Nota de los traductores:* la abreviatura IR habitualmente es utilizada por los químicos para referirse al espectro de infrarrojo. El acrónimo se considera, por tanto, del género masculino.

PROBLEMA 12.2

¿Cuáles de los siguientes enlaces, representados en rojo, se espera que tengan frecuencias de tensión activas en el IR?

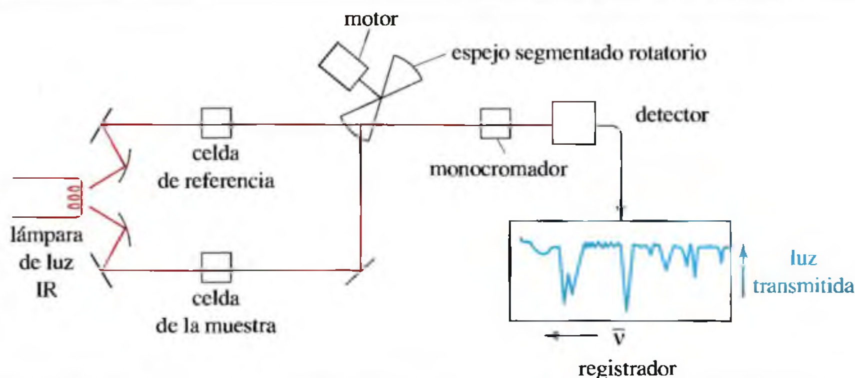


12.6 Registro del espectro de infrarrojo

El espectro de infrarrojo se puede registrar utilizando muestras sólidas, líquidas o gaseosas. Se colocan unas gotas de un líquido en forma de una película delgada, entre dos cristales (en forma de disco o placa) de NaCl o KBr, las cuales son transparentes a las frecuencias más importantes de la luz infrarroja. Los sólidos se pueden analizar después de un tratamiento previo que consiste en triturar y dispersar la sustancia sólida a analizar en KBr (en polvo) hasta conseguir una mezcla homogénea. Una pequeña cantidad de esta mezcla se somete a alta presión (10 TM/cm^2), en un molde y con una prensa adecuada, para obtener un disco translúcido que se coloca (en el receptáculo de la muestra del espectrofotómetro) dentro de la fuente de luz. Como alternativa, una muestra sólida se puede triturar y mezclar, de forma homogénea, con aceite de parafina (nujol) para obtener una mezcla pastosa, pero fluida, que se coloca entre dos placas de NaCl cristalino, igual que en el caso de la muestra líquida[2]. Los sólidos también se pueden disolver en disolventes comunes como el CH_2Cl_2, CCl_4 o CS_2, que no presentan absorciones en las áreas de interés. Los gases se colocan en una celda más larga con ventanas de NaCl pulidas. Estas *celdas de gas* con frecuencia contienen espejos que reflejan varias veces el haz de luz a través de la celda, haciendo que las absorciones sean más intensas.

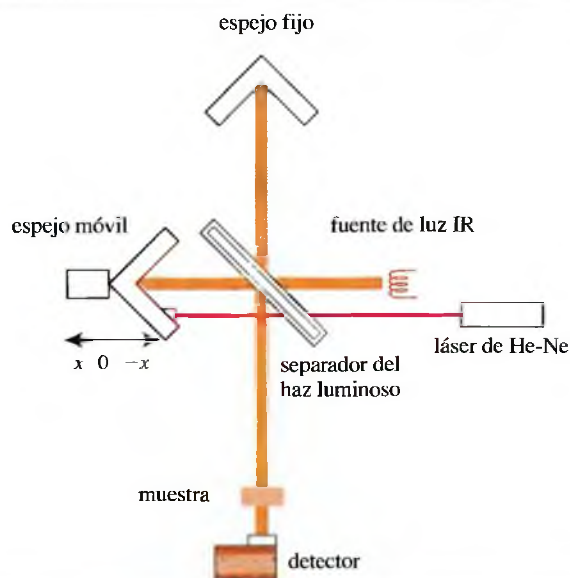
Un **espectrofotómetro de infrarrojo** mide las frecuencias de la luz infrarroja que son absorbidas por un compuesto. En un espectrofotómetro de infrarrojo sencillo (Figura 12.4), se utilizan dos haces de luz. El *haz de la muestra* que pasa a través de la celda que contiene la muestra, y el *haz de referencia* que pasa a través de la celda de referencia que contiene sólo el disolvente (o nada, como en el caso de los sólidos, del nujol o de los gases). Un espejo que está rotando alternativamente permite que la luz de cada una de las fuentes entre en el monocromador.

El monocromador utiliza prismas o rejillas de difracción que hacen que sólo entre una frecuencia de luz, cada vez, en el detector; explora y hace un barrido en el intervalo de frecuencias del infrarrojo mientras que una plumilla se mueve a través de las frecuencias correspondientes en el eje x del papel en el registrador. Las frecuencias más altas (longitudes de onda más cortas) aparecen en el extremo izquierdo del papel. La señal del detector es proporcional a la *diferencia* de



▶ Figura 12.4
Diagrama de un espectrofotómetro infrarrojo.

[2] *Nota de los traductores:* la parafina sólo tiene enlaces C—C y C—H, por lo que no interfiere ni enmascara las señales correspondientes a los grupos funcionales.



◀ **Figura 12.5**
Diagrama de un interferómetro en un espectrofotómetro FT-IR.

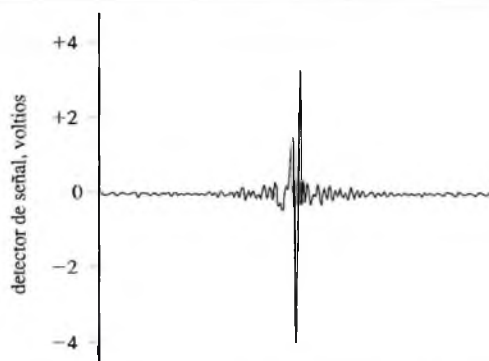
la intensidad de la luz entre los rayos, o haces de referencia y de muestra. El haz de referencia compensa cualquier absorción debida al aire o al disolvente. La señal del detector controla el movimiento de la pluma a lo largo del eje y, con un 100% de transmitancia (sin absorción) en la parte superior del papel y un 0% de transmitancia (absorción de toda la luz) en la parte inferior.

El espectrofotómetro de la Figura 12.4 se conoce como un instrumento *dispersivo*, ya que dispersa la luz en todas sus diferentes frecuencias y mide las frecuencias individualmente. Los instrumentos dispersivos requieren prismas caros y sistemas de difracción, y han de ser alineados y calibrados manualmente de forma habitual. Como de cada vez sólo se observa una frecuencia, los instrumentos dispersivos requieren el uso de fuentes de luz infrarroja intensas y un tiempo de 2 a 10 minutos para explorar y hacer un barrido de todo el espectro. Los espectrofotómetros de infrarrojo dispersivos están siendo reemplazados por espectrofotómetros infrarrojos de transformada de Fourier (**FT-IR**).

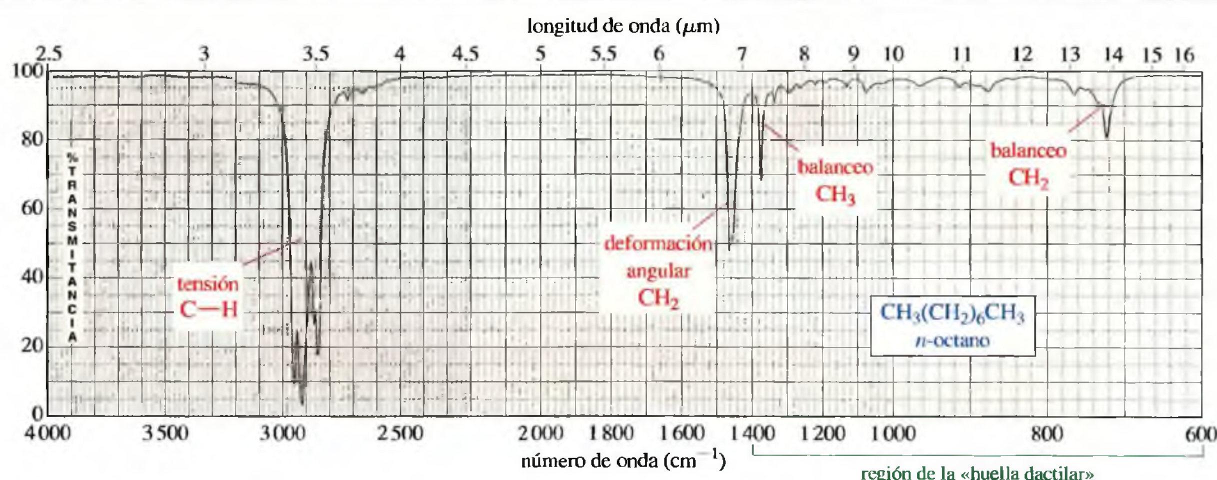
Un **espectrofotómetro de infrarrojo de transformada de Fourier (FT-IR)** utiliza un **interferómetro**, como el que se representa en la Figura 12.5, para medir un espectro. La luz infrarroja va desde la fuente incandescente hasta un separador del haz luminoso, hecho generalmente de KBr pulido y colocado a un ángulo de 45° con respecto al haz. Parte de la luz atraviesa el separador y parte es reflejada con un ángulo de 90°. La luz reflejada incide sobre un espejo estacionario, mientras que la transmitida incide sobre un espejo que se mueve a velocidad constante. Los rayos retornan de los espejos para recombinarse en el separador. Los rayos del espejo móvil han recorrido una distancia diferente a la recorrida por los del espejo fijo y los dos tipos de rayos se combinan para crear un modelo de interferencia denominado **interferograma**. Este interferograma, que contiene simultáneamente todas las frecuencias pero desfasadas unas de otras una fracción de segundo, pasa a través del compartimiento de la muestra para alcanzar el detector.

El interferograma mostrado en la parte superior de la Figura 12.6 contiene toda la información del espectro que se muestra en la parte inferior. Se dice que el interferograma está en el *dominio de tiempo* que corresponde a la energía registrada por el detector cuando se mueve el espejo a través de la señal. Un algoritmo computacional estándar, llamado transformada de Fourier, convierte el dominio de tiempo en el espectro de *dominio de frecuencia*, el cual permite ver la intensidad de la absorción como una función de la frecuencia (o de la longitud de onda). La Figura 12.6 muestra el interferograma y el espectro de IR del *n*-octano.

El espectrofotómetro FT-IR tiene varias ventajas sobre el instrumento dispersivo: tiene más sensibilidad porque mide todas las frecuencias simultáneamente en lugar de explorarlas individualmente; se necesita una fuente de luz de IR de menor energía y menos tiempo (entre 1 y 2 segundos) para la exploración; se pueden completar varias exploraciones en pocos segundos (acumulaciones) y promediarlas para mejorar la señal; también se mejoran la resolución y la precisión,



▶ **Figura 12.6(a)**
Interferograma generado por el *n*-octano.



▲ **Figura 12.6(b)**
Espectro infrarrojo del *n*-octano. Observe que se muestran las frecuencias en un intervalo característico para el espectro de IR, desde 600 cm^{-1} hasta 4 000 cm^{-1}.

ya que se utiliza una fuente de láser junto a la fuente de IR para controlar la velocidad del espejo móvil y temporizar la población de datos puntuales generada (la fuente de láser es una referencia de frecuencias precisa que permite tener el espectrómetro correctamente calibrado).

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS
Utilice *espectro* (singular) y *espectros* (plural) correctamente: «este espectro es...», «estos espectros son...».

En el **espectro de infrarrojo** del *n*-octano (Figura 12.6b), hay cuatro bandas de absorción mayoritarias. La más amplia, entre 2800 y 3000 cm^{-1}, se debe a las vibraciones de tensión C—H y la banda a 1 467 cm^{-1} se debe a las vibraciones de deformación angular de los grupos CH_2. Las absorciones a 1378 y 722 cm^{-1} se deben al balanceo de los grupos CH_3 y CH_2 respectivamente. Como la mayoría de los compuestos orgánicos al menos contienen algún enlace saturado C—H y algunos grupos CH_2 y CH_3, estas bandas son bastante frecuentes. Sin un espectro de referencia de una muestra patrón de *n*-octano, para poder comparar, no se podría decir que este espectro corresponde inequívocamente al *n*-octano; sin embargo, se podría estar bastante seguro de que es un alcano, porque no hay grupos funcionales presentes.

Otra característica del espectro del *n*-octano es la debilidad de las absorciones de tensión C—C. La Tabla 12.1 muestra cómo las absorciones de tensión C—C se producen alrededor de 1 200 cm^{-1}. A pesar de que en el *n*-octano hay varios enlaces C—C, sus momentos dipolares son pequeños, por lo que sus absorciones son débiles y poco distinguibles. Este resultado es común para los alcanos que no tienen grupos funcionales que polaricen los enlaces C—C.

12.7 Espectroscopia infrarroja de los hidrocarburos

Los hidrocarburos sólo contienen enlaces carbono-carbono y carbono-hidrógeno. Un espectro de infrarrojo no proporciona suficiente información para identificar una estructura de forma concluyente (a menos que se disponga de un espectro auténtico de una muestra patrón para poder comparar las señales); sin embargo, las absorciones de los enlaces carbono-carbono y carbono-hidrógeno pueden indicar la presencia de dobles y triples enlaces.

12.7A Tensión de enlace carbono-carbono

Los enlaces más fuertes generalmente absorben a frecuencias más altas, debido a su mayor rigidez. Los enlaces sencillos carbono-carbono absorben aproximadamente a 1 200 cm^{-1}, los dobles enlaces C═C a 1 660 cm^{-1}, y los triples enlaces C≡C a 2 200 cm^{-1}.

Frecuencias de tensión de enlace carbono-carbono

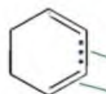
C—C	1 200 cm^{-1}
C═C	1 660 cm^{-1}
C≡C	2 200 cm^{-1}

Como se comentó para el caso del espectro del *n*-octano, las absorciones del enlace sencillo C—C (y la mayoría de las demás absorciones en la región de la huella dactilar) no tienen un valor de asignación importante. La región de la huella dactilar se utiliza principalmente para confirmar la identidad de un compuesto desconocido por comparación con un espectro auténtico

Sin embargo, las absorciones de los dobles enlaces C═C son útiles para la determinación estructural. La mayoría de los dobles enlaces sustituidos asimétricamente producen absorciones de tensión observables en la región de 1 660 a 1 680 cm^{-1}. La frecuencia específica de la vibración de tensión del doble enlace depende de si hay otro doble enlace cercano a él. Cuando dos dobles enlaces están separados por un enlace sencillo C—C (como en el 1,3-ciclohexadieno, abajo), se dice que están **conjugados**. Como se verá en el Capítulo 15, los dobles enlaces conjugados son ligeramente más estables que los dobles enlaces aislados debido a que hay una pequeña cantidad de enlace pi entre ellos. Este solapamiento entre los enlaces pi hace que la densidad electrónica en los dobles enlaces sea un poco menor; como consecuencia, hay un poco menos de rigidez y vibran un poco más lentos que los dobles enlaces aislados. Los dobles enlaces aislados absorben entre 1 640 y 1 680 cm^{-1}, y los dobles enlaces conjugados, entre 1 620 y 1 640 cm^{-1}.

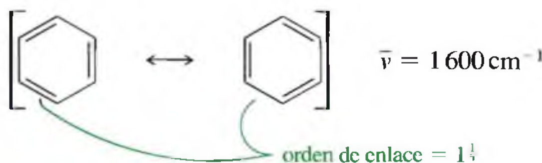


1 645 cm^{-1}
ciclohexeno (aislado)



1 620 cm^{-1}
1,3-ciclohexadieno (conjugado)

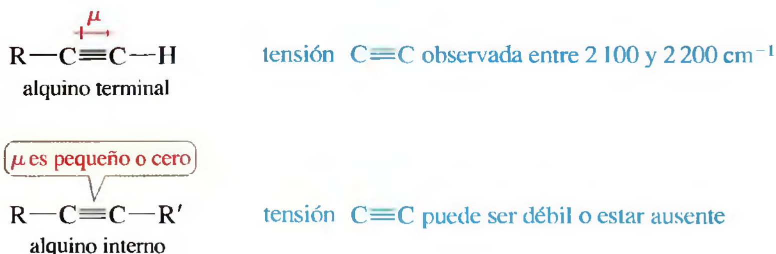
El efecto de la conjugación es incluso más pronunciado en los compuestos aromáticos. Los enlaces C═C aromáticos equivalen a $1\frac{1}{2}$ enlace (orden de enlace = $1\frac{1}{2}$) en lugar de a un enlace doble, por lo que este enlace pi «menguado» hace que haya menos rigidez en los enlaces C—C y, por tanto, que las frecuencias de tensión sean más bajas, alrededor de 1 600 cm^{-1}.



Frecuencias de tensión características del enlace C═C

C═C aislado	1 640-1 680 cm^{-1}
C═C conjugado	1 620-1 640 cm^{-1}
C═C aromático	aprox. 1 600 cm^{-1}

Los triples enlaces de los alquinos son más fuertes (y más rígidos) que los enlaces carbono-carbono dobles o sencillo, y absorben la luz infrarroja a frecuencias más altas. La mayoría de los triples enlaces C≡C de los alquinos tienen frecuencias de tensión entre 2 100 y 2 200 cm^{-1}. Los alquinos terminales generalmente dan lugar a señales de tensión C≡C agudas y de moderada intensidad; sin embargo, la absorción de la tensión C≡C de un alquino interno puede ser débil o estar ausente, debido a la simetría del triple enlace disustituido que genera un momento dipolar muy pequeño o nulo.

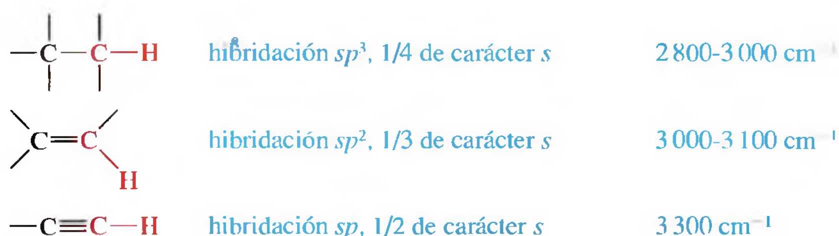


12.7B Tensión de enlace carbono-hidrógeno

Los alcanos, alquenos y alquinos también tienen frecuencias de tensión C—H características. Los enlaces carbono-hidrógeno que tienen átomos de carbono con hibridación sp^3 generalmente absorben a frecuencias justo por debajo de (a la derecha de) 3 000 cm^{-1}, mientras que los que tienen átomos de carbono con hibridación sp^2 absorben justo por encima de (a la izquierda de) 3 000 cm^{-1}. Esta diferencia se explica por la cantidad de carácter *s* del orbital que el carbono utiliza para formar el enlace. El orbital *s* está más próximo al núcleo que los orbitales *p*, por lo que los enlaces que forman los orbitales con más carácter *s* son más fuertes y más rígidos.

Un orbital sp^3 tiene 1/4 de carácter *s*, mientras que un orbital sp^2 tiene 1/3 de carácter *s*. Se espera que el enlace en el que participa el orbital sp^2 sea ligeramente más fuerte, con una frecuencia de vibración más alta. El enlace C—H de un alquino terminal se forma utilizando un orbital híbrido *sp*, con 1/2 de carácter *s*. Este enlace es más rígido que un enlace C—H que utilice un átomo de carbono con hibridación sp^3 o sp^2, y absorbe a frecuencia más alta: a unos 3300 cm^{-1}.

Frecuencias de tensión de enlace C—H: $sp > sp^2 > sp^3$



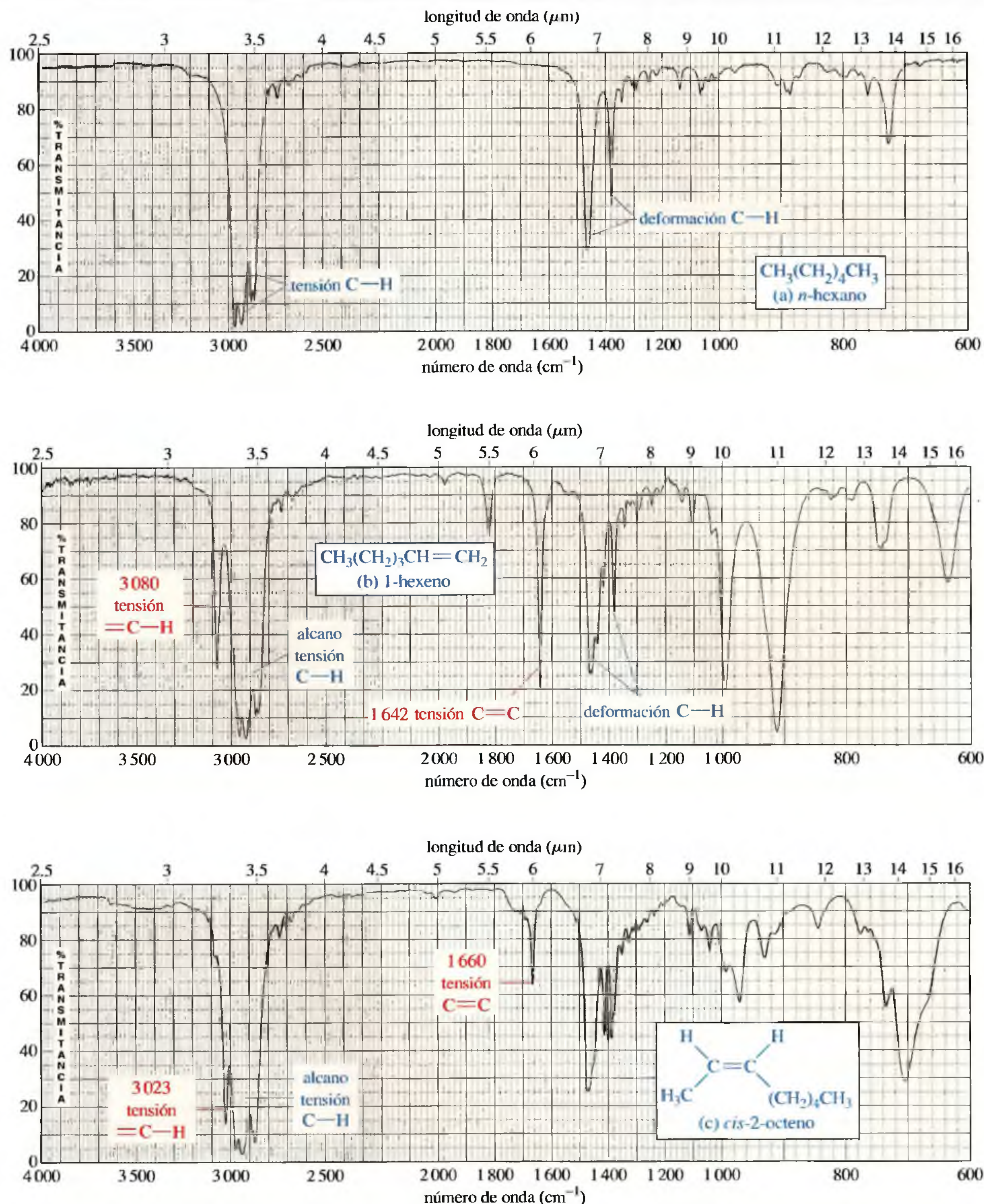
12.7C Interpretación del espectro de IR de los hidrocarburos

La Figura 12.7 compara el espectro de IR del *n*-hexano, del 1-hexeno y del *cis*-2-octeno. El espectro del hexano es similar al del *n*-octano (Figura 12.6). Las frecuencias de tensión C—H forman una banda ancha entre 2 800 y 3 000 cm^{-1}, y las bandas en la región de la huella dactilar son debidas a las vibraciones de deformación angular discutidas para el caso del *n*-octano Este espectro simplemente indica la *ausencia* de grupos funcionales activos en el IR.

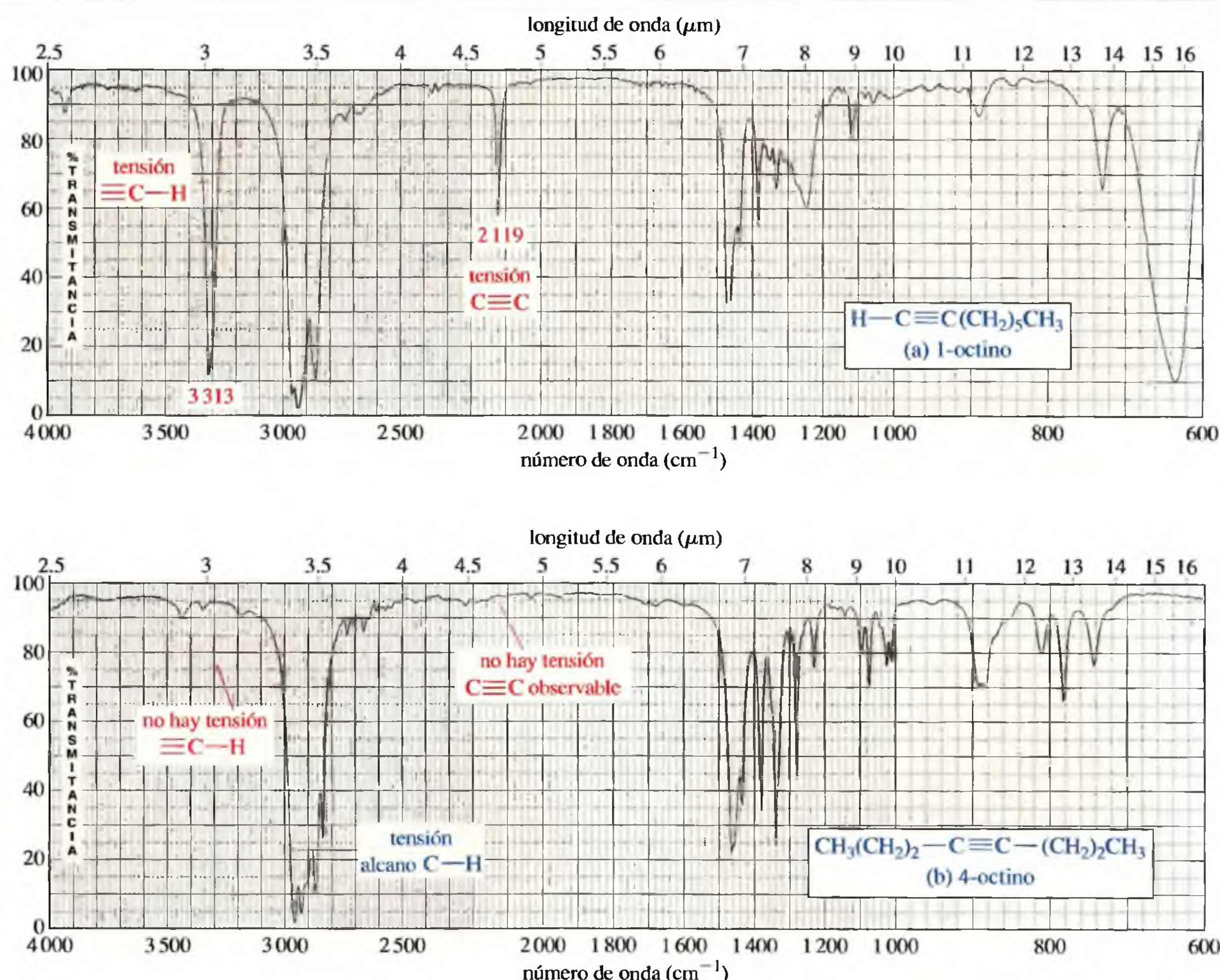
El espectro del 1-hexeno muestra absorciones adicionales características del doble enlace. La tensión C—H a 3 080 cm^{-1} corresponde a los enlaces de alqueno =C—H con átomos de carbono con hibridación sp^2. La absorción a 1 642 cm^{-1} se debe a la tensión del doble enlace C=C.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Una banda de tensión =C—H, a la izquierda de 3 000 cm^{-1} debería hacerle pensar en la presencia de una banda débil de tensión C=C.



▲ Figura 12.7
Comparación del espectro de IR de: (a) *n*-hexano, (b) 1-hexeno y (c) *cis*-2-octeno. Las absorciones más características del espectro del 1-hexeno son la tensión C=C a 1 642 cm^{-1} y la tensión =C—H a 3 080 cm^{-1} El doble enlace, casi simétricamente sustituido del *cis*-2-octeno, da lugar a una absorción C=C débil a 1 660 cm^{-1}; sin embargo, la tensión del enlace =C—H a 3 023 cm^{-1} es clara.



▲ Figura 12.8
(a) El espectro de IR del 1-octino muestra absorciones características a 3 313 cm^{-1} (tensión ≡C—H) y 2 119 cm^{-1} (tensión C≡C). (b) Ninguna de estas absorciones se ve en el espectro del 4-octino.

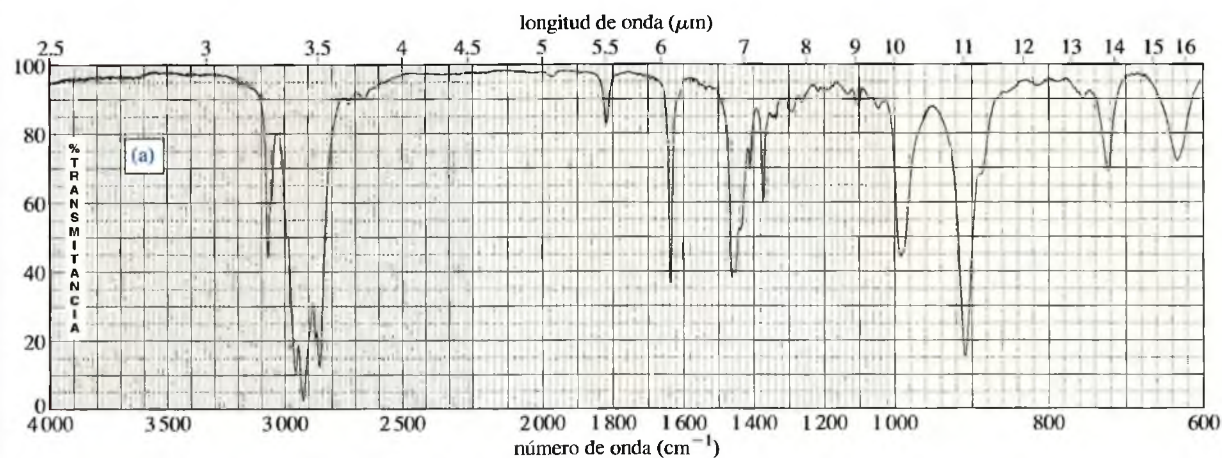
El espectro del *cis*-2-octeno (Figura 12.7c) se asemeja al espectro del 1-hexeno, excepto en que la absorción de tensión C═C es muy débil en el *cis*-2-octeno debido a que el doble enlace disustituido tiene un momento dipolar muy pequeño. Incluso sin la absorción de tensión C═C débil, la absorción de tensión del ═C—H insaturado por encima de 3 000 cm^{-1} sugiere la presencia de un doble enlace de un alqueno.

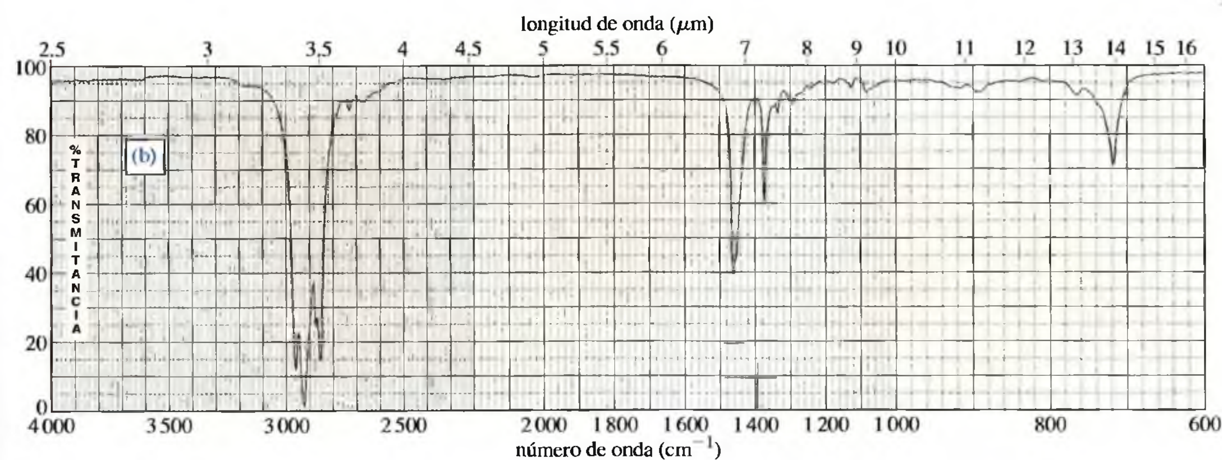
La Figura 12.8 compara el espectro de IR del 1-octino con el 4-octino. Además de las absorciones características de los alcanos, el espectro del 1-octino muestra picos puntiagudos a 3 313 y 2 119 cm^{-1} La absorción a 3 313 cm^{-1} se debe a la tensión de la rigidez del enlace ≡C—H formado por el carbono del alquino con hibridación *sp*. La absorción a 2 119 cm^{-1} se debe a la tensión del triple enlace C≡C.

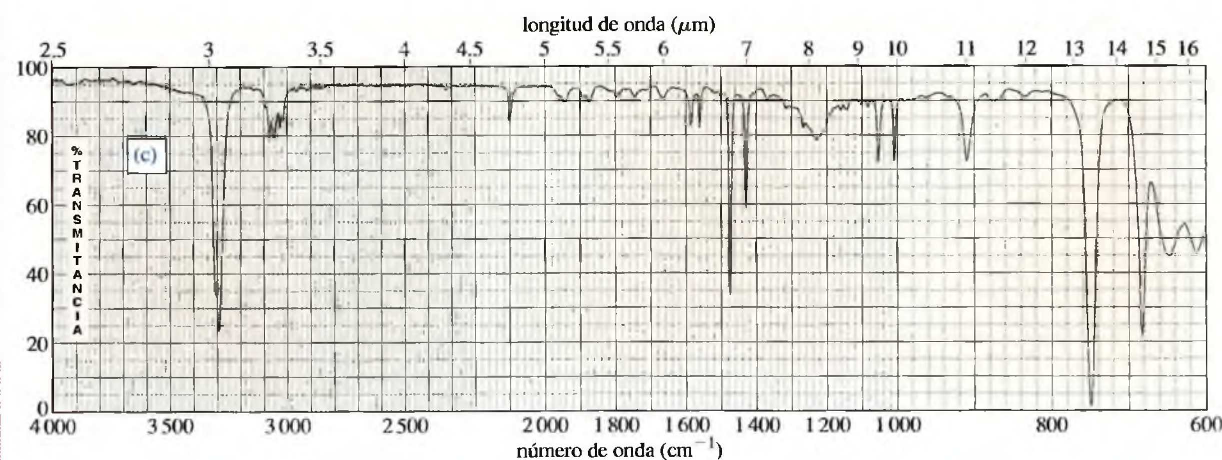
El espectro del 4-octino no es de mucha ayuda. Como no hay hidrógenos acetilénicos, no hay absorción de tensión ≡C—H alrededor de 3 300 cm^{-1} Tampoco hay absorción de tensión C≡C entre 2 100 y 2 200 cm^{-1}, debido a que el triple enlace disustituido tiene un momento dipolar muy pequeño. Este espectro no indica la presencia de un triple enlace.

PROBLEMA 12.3

Para cada uno de los siguientes espectros que corresponden a hidrocarburos, determine si se trata de un alcano, un alqueno, un alquino o un hidrocarburo aromático. Puede haber más de un grupo insaturado en la molécula.

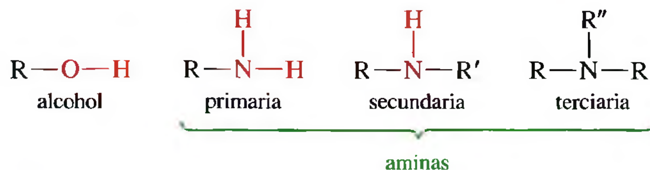






12.8 Absorciones características de los alcoholes y las aminas

Los enlaces O—H de los alcoholes y N—H de las aminas son fuertes y rígidos, por lo tanto, las vibraciones de los enlaces O—H y N—H se producen a frecuencias más altas que para la mayoría de los enlaces C—H (excepto para los enlaces ≡C—H de los alquinos).

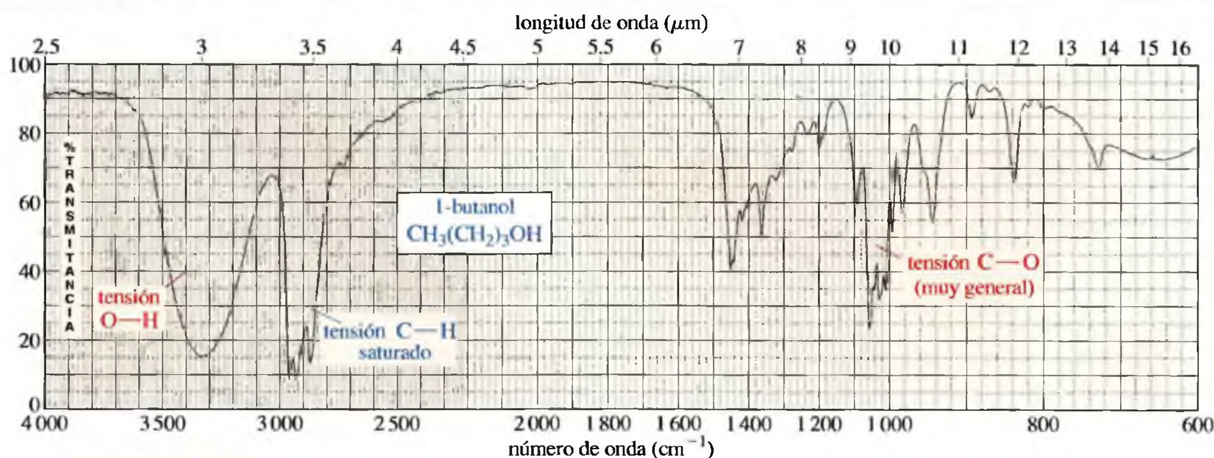


Frecuencias de tensión O—H y N—H

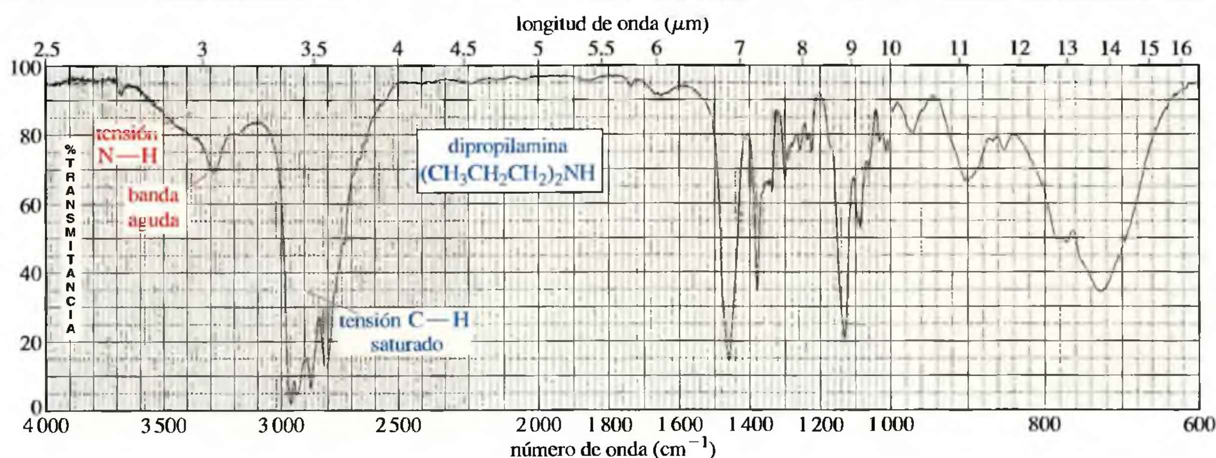
alcohol O—H	3 300 cm^{-1}, ancha
ácido O—H	3 300 cm^{-1}, ancha
amina N—H	3 300 cm^{-1}, ancha con varios picos

Los enlaces O—H de los alcoholes absorben en un amplio intervalo de frecuencias, centradas alrededor de 3 300 cm^{-1}. Las moléculas de alcohol están unidas entre ellas por enlaces de hidrógeno, con diferentes reordenamientos en cada instante. Las frecuencias de tensión O—H reflejan esta diversidad de reordenamientos de los enlaces de hidrógeno, lo que hace que las absorciones se produzcan en un amplio rango de números de onda en torno a 3 300 cm^{-1}. Observe la amplia absorción O—H centrada alrededor de 3 300 cm^{-1} del espectro del 1-butanol (Figura 12.9).

La Figura 12.9 también muestra una fuerte absorción de tensión C—O centrada alrededor de 1 050 cm^{-1}. Los compuestos con enlaces C—O (alcoholes y éteres, por ejemplo) generalmente presentan absorciones fuertes en el intervalo desde 1 000 a 1 200 cm^{-1}, sin embargo, hay otros grupos funcionales que también absorben en esta región, por lo tanto, un pico fuerte entre 1 000 y 1 200 cm^{-1} no implica necesariamente un enlace C—O, pero la ausencia de absorción en esta región sugiere la ausencia de enlaces C—O. Para éteres sencillos, generalmente la absorción C—O es la única clave que indica que el compuesto podría ser un éter.



▲ Figura 12.9
El espectro de IR del 1-butanol muestra una absorción de tensión O—H ancha e intensa centrada alrededor de 3 300 cm^{-1}. La forma ancha se debe a la naturaleza diversa de las interacciones de los enlaces de hidrógeno de las moléculas de alcohol.



▲ **Figura 12.10**
El espectro de IR de la dipropilamina muestra una banda ancha, correspondiente a una absorción de tensión N—H, centrada alrededor de 3 300 cm^{-1}. Observe el pico agudo de esta banda ancha de absorción.

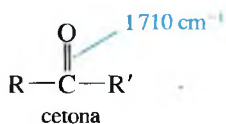
Los enlaces N—H de las aminas también tienen frecuencias de tensión en la región de 3 300 cm^{-1} e incluso ligeramente más alta. Lo mismo que los alcoholes, las aminas se enlazan entre ellas mediante enlaces de hidrógeno, lo que hace que las bandas de absorción N—H se ensanchen; sin embargo, en las aminas la absorción es algo más débil y puede haber uno o más picos agudos superpuestos en la zona de absorción de tensión N—H: con frecuencia un pico N—H para las aminas secundarias (R_2NH) y dos picos N—H para las aminas primarias (RNH_2). Estos picos puntiagudos, combinados con la presencia de nitrógeno en la fórmula molecular, ayudan a distinguir las aminas de los alcoholes. Las aminas terciarias (R_3N) no tienen enlaces N—H, por lo que no presentan absorciones de tensión N—H en el espectro de IR. La Figura 12.10 muestra el espectro de la dipropilamina, una amina secundaria.

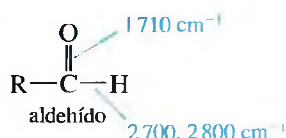
12.9 Absorciones características de los compuestos carbonílicos

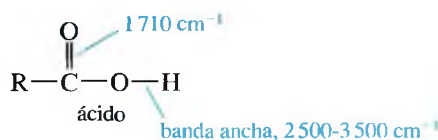
El doble enlace C═O, como tiene un momento dipolar grande, da lugar a absorciones de tensión intensas en el infrarrojo. Los grupos carbonilos presentan absorciones a frecuencias de 1 700 cm^{-1}, aproximadamente. La frecuencia exacta depende del grupo funcional específico y del resto de la molécula. Por estos motivos, la espectroscopía infrarroja con frecuencia es el mejor método para detectar e identificar el tipo de grupo carbonilo en un compuesto desconocido. Para simplificar la discusión sobre la absorción de los grupos carbonilo, primero se considerará una frecuencia de tensión «normal» para las cetonas, aldehídos y ácidos carboxílicos y, a continuación, se examinarán los tipos de grupos carbonilo que difieren de esta frecuencia.

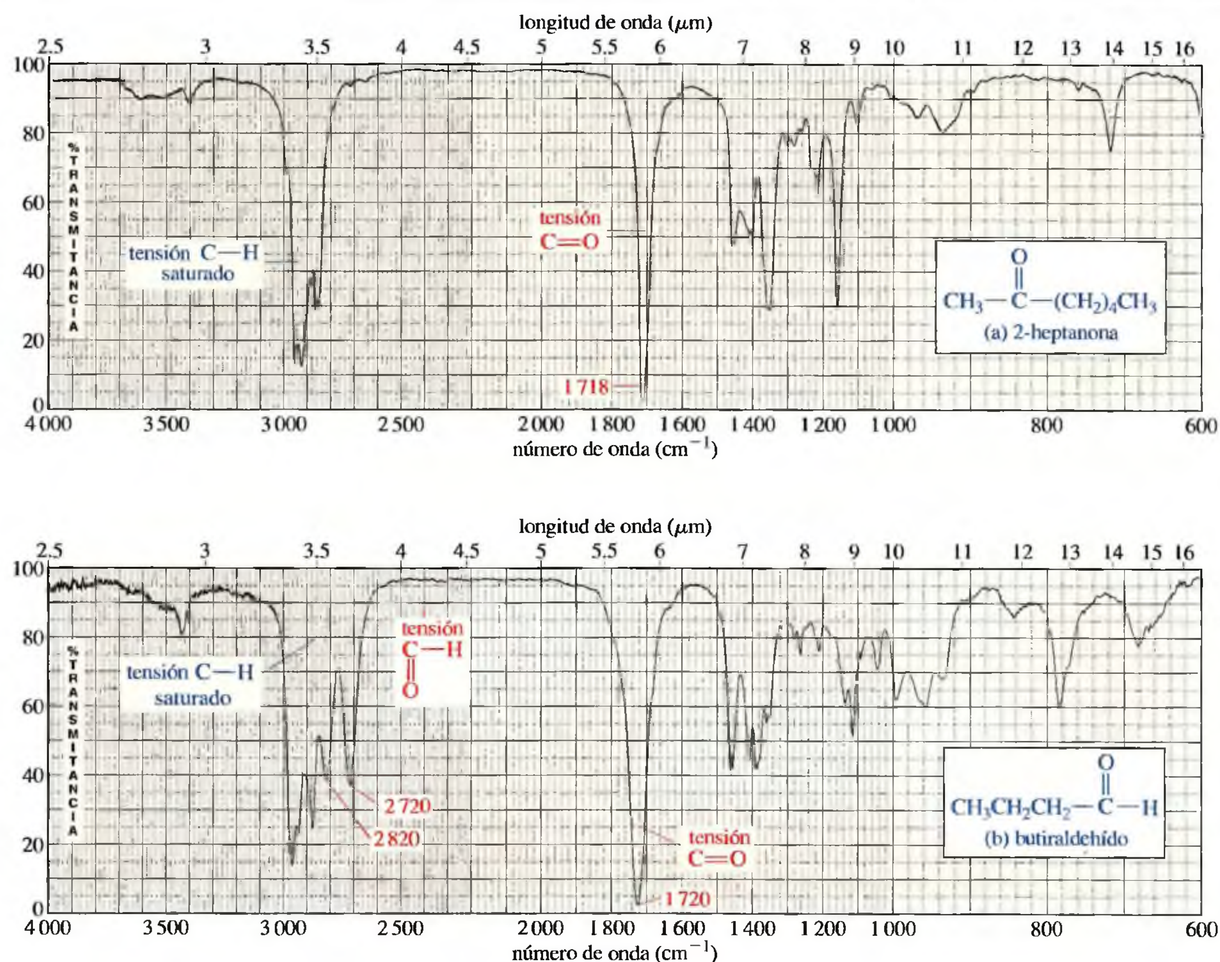
12.9A Cetonas, aldehídos y ácidos sencillos

Las vibraciones de tensión C═O de las cetonas, aldehídos y ácidos carboxílicos sencillos se producen a frecuencias de aproximadamente 1 710 cm^{-1}, Estas frecuencias son más altas que las de los dobles enlaces C═C, debido a que el doble enlace C═O es más fuerte y más rígido.









▲ **Figura 12.11**

Espectro infrarrojo de: (a) 2-heptanona y (b) butiraldehído. Tanto la cetona como el aldehído presentan absorciones, debidas al grupo carbonilo, intensas en torno a 1 710 cm^{-1}. En el espectro del aldehído hay dos picos característicos (2 720 y 2 820 cm^{-1}) de la tensión C—H del aldehído.

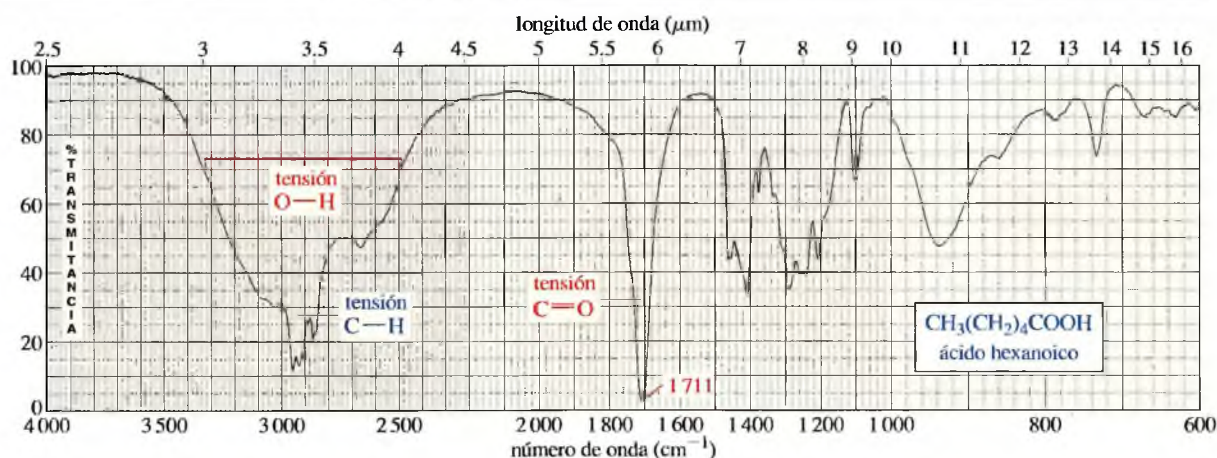
SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

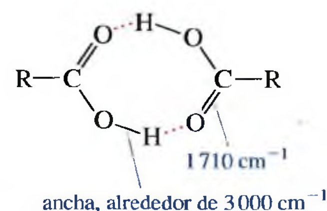
En la realidad, los espectros raramente son perfectos. Las muestras a veces contienen trazas de agua, dando lugar a absorciones débiles en la región O—H.

Muchos compuestos se oxidan en el aire; por ejemplo, los alcoholes a veces presentan absorciones débiles C=O, debido a impurezas que provienen de la oxidación.

Además de la absorción de tensión C=O fuerte, un aldehído presenta un grupo característico de dos frecuencias de tensión C—H entre 2 700 y 2 800 cm^{-1}. Estas absorciones no se presentan en las cetonas ni en los ácidos. La Figura 12.11 compara el espectro de IR de una cetona con el de un aldehído. Observe las absorciones de tensión características del grupo carbonilo en los dos espectros, así como las absorciones del enlace C—H del aldehído a 2 720 y 2 820 cm^{-1} en el espectro del butiraldehído.

Un ácido carboxílico presenta, además de la absorción de tensión intensa del grupo carbonilo, una absorción ancha O—H característica (Figura 12.12). Debido a los enlaces de hidrógeno inusualmente fuertes de los ácidos carboxílicos, la frecuencia de tensión ancha del grupo O—H se desplaza hasta aproximadamente 3 000 cm^{-1} centrada encima de las absorciones típicas C—H. Esta absorción O—H proporciona una figura de banda muy ancha característica, que se extiende más allá de la región de tensión de enlaces C—H . La participación de los grupos carbonilo de los ácidos carboxílicos en los enlaces de hidrógeno normalmente hace que también se ensanche la región de absorción del grupo carbonilo.

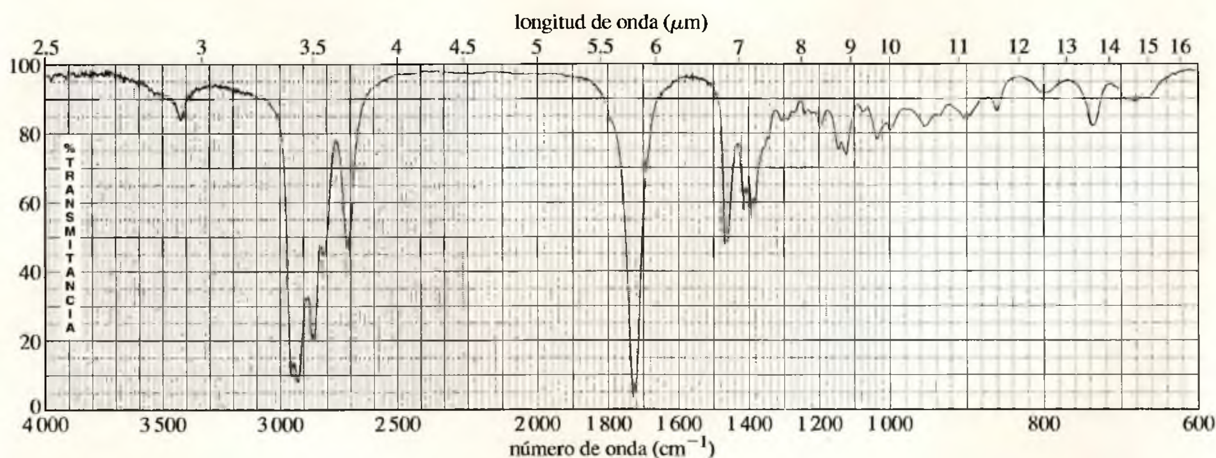




▲ Figura 12.12
Espectro infrarrojo del ácido hexanoico. Los ácidos carboxílicos presentan una absorción O—H ancha entre 2500 y 3500 cm^{-1}. Esta absorción ancha ocupa por completo la región de tensión C—H, con más amplitud y con picos puntiagudos debidos a las absorciones de tensión C—H.

PROBLEMA RESUELTO 12.1

Determine los grupos funcionales del compuesto cuyo espectro de IR se representa a continuación.

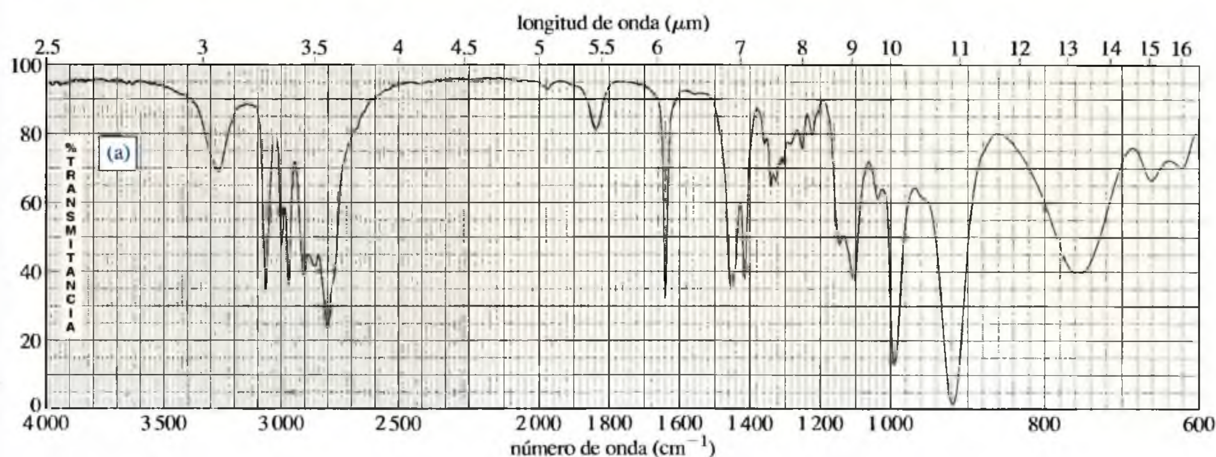


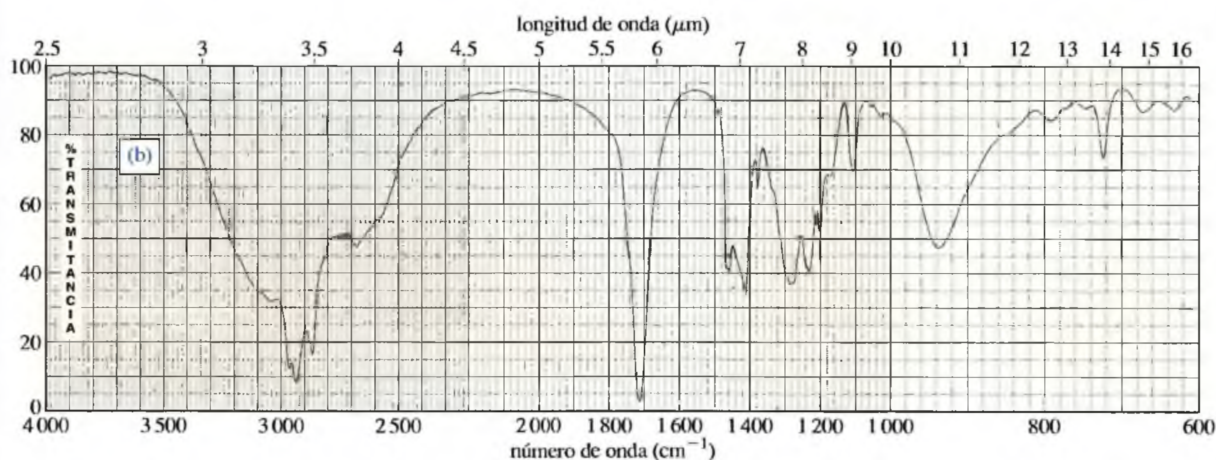
SOLUCIÓN

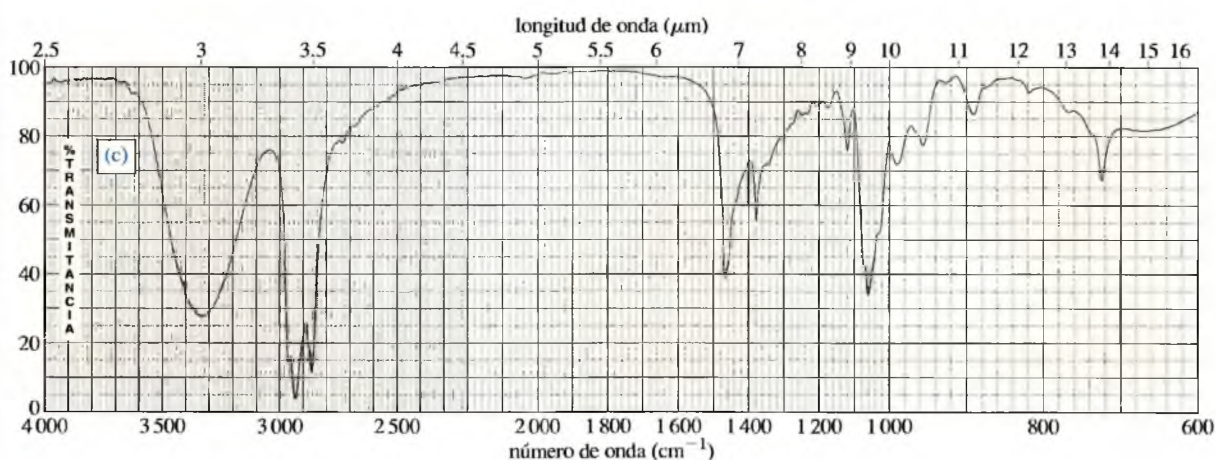
Primero, mire el espectro y vea qué picos (fuera de la región de la huella dactilar) son diferentes de los picos de los alcanos: un pico débil a unos 3400 cm^{-1}, un pico fuerte a aproximadamente 1720 cm^{-1}, una región de tensión C—H inusual. La región C—H tiene dos picos a 2720 y 2820 cm^{-1}. El pico fuerte a 1725 cm^{-1} debe corresponder a un C=O, y los picos a 2720 y 2820 cm^{-1} sugieren un aldehído. El pico débil próximo a 3400 cm^{-1} puede ser confundido con un alcohol O—H. Por experiencia se sabe que los alcoholes dan lugar a absorciones O—H mucho más fuertes y amplias. Este pequeño pico puede ser debido a una impureza de agua o a una pequeña cantidad del hidrato del aldehído (*véase* Capítulo 18). Muchos espectros de IR presentan absorciones pequeñas e inexplicables en la región O—H.

PROBLEMA 12.4

Los siguientes espectros corresponden a tres compuestos. Cada compuesto tiene uno o más de los siguientes grupos funcionales: alcohol, amina, cetona, aldehído y ácido carboxílico. Determine los grupos funcionales de cada compuesto.

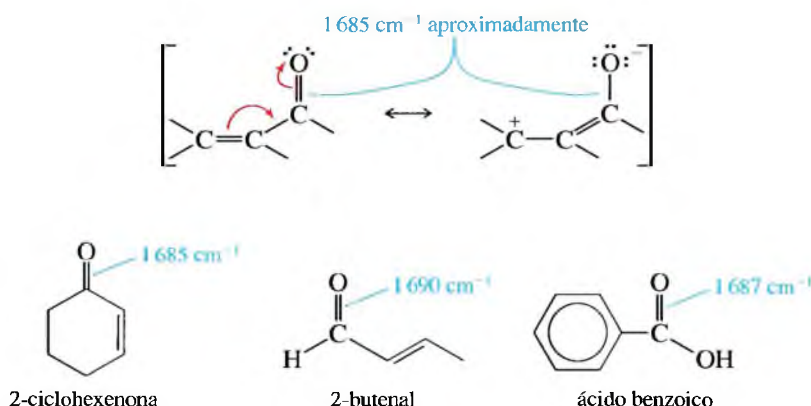






12.9B Disminución de las frecuencias de los grupos carbonilo debido a la resonancia

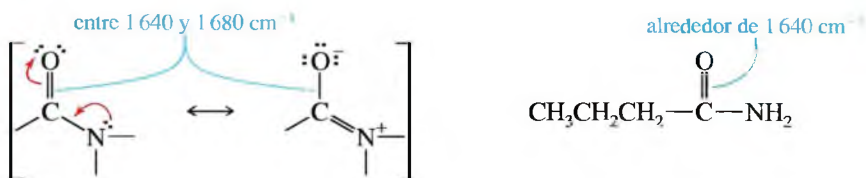
En la Sección 12.7A se vio que la conjugación de un doble enlace C=C disminuía su frecuencia de tensión. Esto también se produce en los grupos carbonilo conjugados, como se muestra más adelante. La deslocalización de los electrones pi reduce la densidad electrónica de los dobles enlaces de los grupos carbonilo, debilitándolos y disminuyendo la frecuencia de tensión de las cetonas, aldehídos y ácidos conjugados desde 1 710 cm^{-1} a 1 685 cm^{-1}.



La absorción C=C de un compuesto carbonílico conjugado puede no ser aparente en el espectro IR, ya que es mucho más débil que la absorción C=O. La presencia del doble enlace C=C se suele deducir por su efecto en la frecuencia del grupo C=O y por la presencia de absorciones del tipo =C—H por encima de 3 000 cm^{-1}.

Los grupos carbonilo de las amidas absorben a frecuencias de IR particularmente bajas: entre 1 640 y 1 680 cm^{-1}. Las estructuras de resonancia (representadas a continuación) indican la existencia de un enlace pi parcial entre el carbono y el nitrógeno, haciendo que el enlace C=O tenga menos carácter de doble enlace.

La frecuencia de absorción en el IR del grupo N—H de la amida es sensible a la fuerza de los enlaces de hidrógeno, por lo tanto, la espectroscopía de IR proporciona información estructural de las conformaciones de los péptidos y de las proteínas, que están estabilizados por los enlaces de hidrógeno de los grupos amida.



La baja frecuencia del grupo carbonilo de la amida podría ser confundida con una tensión C=C de alqueno; esto se puede observar, por ejemplo, en el espectro de la butiramida (C=O aproximadamente a 1 640 cm^{-1}) y en el del 1-metilciclopenteno (C=C a 1 658 cm^{-1}) de la Figura 12.13. En estos dos espectros son evidentes tres diferencias: (1) la absorción debida al grupo carbonilo de la amida es mucho más fuerte que la absorción debida al doble enlace del alqueno; (2) en el espectro de la amida hay absorciones de tensión N—H pronunciadas, y (3) en el espectro del alqueno hay una tensión C—H insaturada (justo a la izquierda de 3 000 cm^{-1}). Estos ejemplos demuestran que se puede distinguir entre las absorciones C=O y C=C, incluso cuando aparecen en la misma región del espectro.

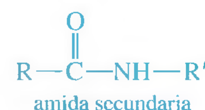
Igual que las aminas primarias, la mayoría de las amidas primarias presentan dos señales agudas en la región de tensión N—H (aproximadamente a 3 300 cm^{-1}), lo cual se puede observar en el espectro de la butiramida (Figura 12.13). Las amidas secundarias (igual que las aminas secundarias) generalmente presentan una señal aguda N—H.



amida primaria



amina primaria



amida secundaria



amina secundaria

longitud de onda (μm)

2.5 3 3.5 4 4.5 5 5.5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

100 80 60 40 20 0

% TRANSMITANCIA

tensión C—H

(a) $CH_3CH_2CH_2C(=O)—NH_2$

tensión N—H

1 630-1 660 tensión C=O

4 000 3 500 3 000 2 500 2 000 1 800 1 600 1 400 1 200 1 000 800 600

número de onda (cm^{-1})

longitud de onda (μm)

2.5 3 3.5 4 4.5 5 5.5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

100 80 60 40 20 0

% TRANSMITANCIA

1 658 tensión C=C

(b) CH_3

alqueno tensión =C—H

4 000 3 500 3 000 2 500 2 000 1 800 1 600 1 400 1 200 1 000 800 600

número de onda (cm^{-1})

▲ **Figura 12.13**

El grupo carbonilo de la butiramida (a) y el doble enlace C=C del 1-metilciclopenteno (b) absorben en la misma región, pero hay tres puntos clave que distinguen el alqueno de la amida: (1) la absorción debida al C=O es mucho más fuerte que la debida al C=C; (2) hay absorciones N—H (próximas a 3 300 cm^{-1}) en la amida, y (3) hay una absorción =C—H en el alqueno.

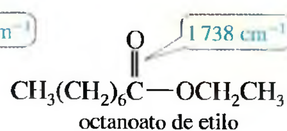
12.9C Absorciones de los grupos carbonilo superiores a 1 710 cm^{-1}

Algunos grupos carbonilo absorben a frecuencias *superiores* a 1 710 cm^{-1}; por ejemplo, los ésteres de ácidos carboxílicos sencillos absorben alrededor de 1 735 cm^{-1}. Estas absorciones a frecuencia más alta también se encuentran en cetonas cíclicas tensionadas (en un anillo de cinco miembros o más pequeño). En un anillo pequeño, la tensión angular del grupo carbonilo hace que haya más densidad electrónica en el doble enlace C=O, lo que da lugar a que el enlace sea más fuerte y más rígido.

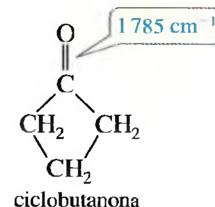
La espectroscopía IR también se puede utilizar para controlar el progreso de las reacciones biológicas; por ejemplo, en la hidrólisis de lípidos complejos (ésteres de glicerol) se produce una disminución en la intensidad de la absorción del grupo carbonilo del éster a 1 735 cm^{-1}, debido a la aparición de la absorción correspondiente al ácido carboxílico, próxima a 1 710 cm^{-1}.



éster de un ácido carboxílico



octanoato de etilo



ciclobutanona

12.10 Absorciones características de los enlaces C—N

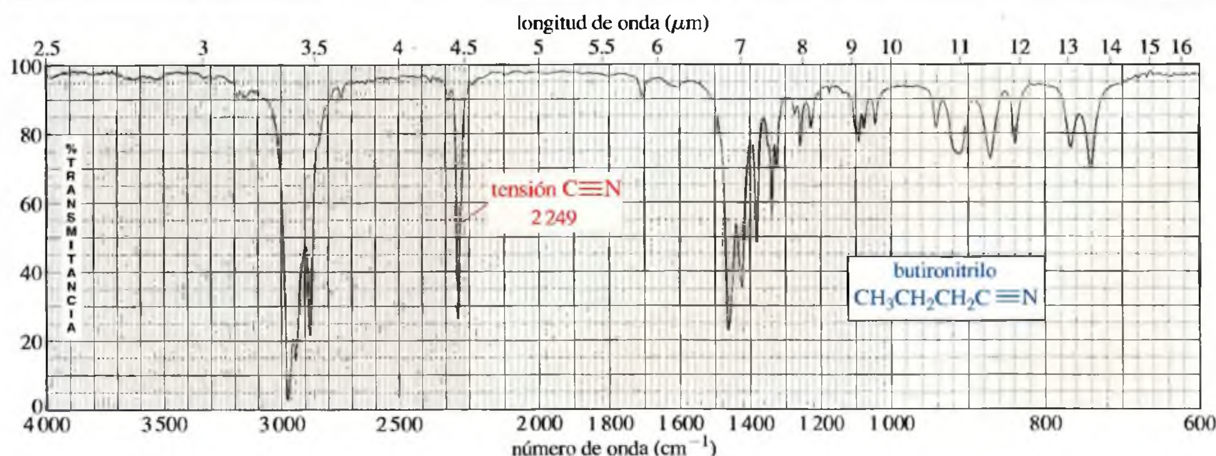
Las absorciones de infrarrojo de los enlaces carbono-nitrógeno son similares a las de los enlaces carbono-carbono, excepto en que los enlaces carbono-nitrógeno son más polares, lo que hace que las absorciones sean más fuertes. Los enlaces sencillos carbono-nitrógeno absorben aproximadamente a 1 200 cm^{-1}; en una región próxima a muchas absorciones C—C y C—O, por lo tanto, la tensión del enlace sencillo C—N no suele ser útil para la determinación estructural.

Los enlaces dobles C═N se parecen a los dobles enlaces C═C y absorben a unos 1 660 cm^{-1}; sin embargo, en el enlace C═N las absorciones son más fuertes debido a que su momento dipolar es mayor. La tensión C═N se suele parecer en intensidad a la absorción del grupo carbonilo, excepto en que la frecuencia es más baja que la mayoría de las absorciones de los grupos carbonilo.

El enlace carbono-nitrógeno que mejor se reconoce es el riple enlace de un nitrilo (Figura 12.14). La frecuencia del enlace C≡N de un nitrilo es cercana a la del triple enlace C≡C acetilénico, alrededor de 2 200 cm^{-1}; sin embargo, los nitrilos generalmente absorben por *encima* de 2 200 cm^{-1} (2 200 a 2 300 cm^{-1}), mientras que los alquinos absorben por *debajo* de 2 200 cm^{-1}. Por otra parte, los triples enlaces de los nitrilos son más polares que los triples enlaces C≡C, por lo que los nitrilos suelen tener absorciones más fuertes que los alquinos.

Frecuencias de tensión del enlace C—N

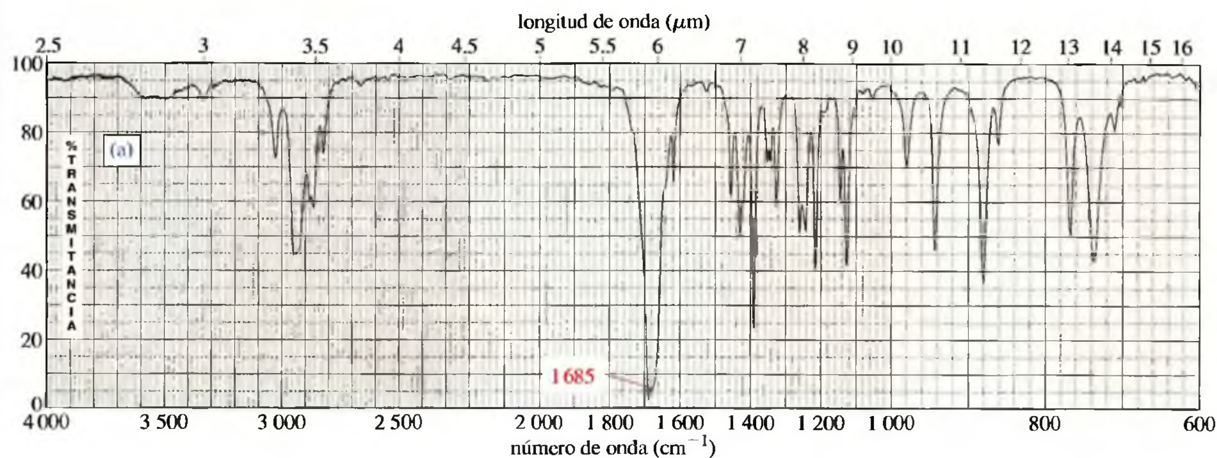
	C—N	1 200 cm^{-1}	generalmente fuerte
	C═N	1 600 cm^{-1}	generalmente fuerte
	C≡N	>2 200 cm^{-1}	generalmente fuerte
como comparación:	C≡C	<2 200 cm^{-1}	generalmente moderado o débil

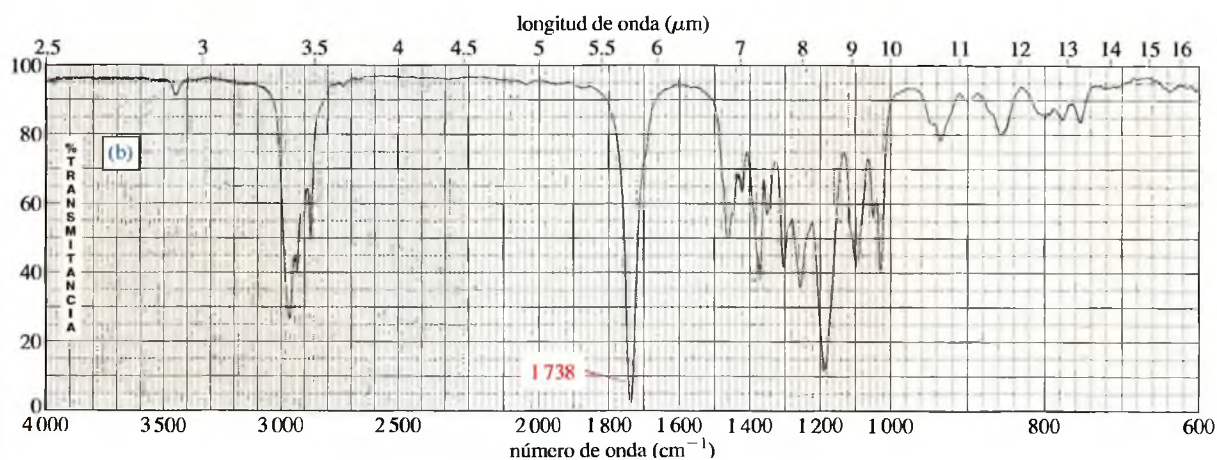


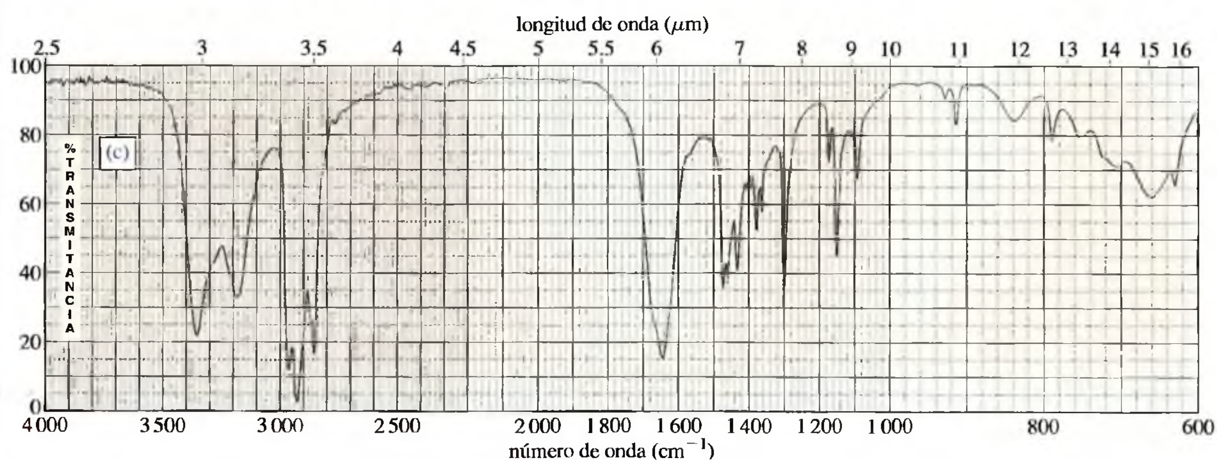
▲ **Figura 12.14**
Las absorciones de tensión del triple enlace nitrilo se producen a frecuencias ligeramente más altas (y generalmente más intensas) que las de los triples enlaces de los alquinos. Compare este espectro del butironitrilo con el espectro del 1-octino de la Figura 12.8.

PROBLEMA 12.5

A continuación se representa el espectro infrarrojo de tres compuestos. Cada compuesto tiene uno o más de los siguientes grupos funcionales: cetona conjugada, éster, amida, nitrilo y alquino. Determine los grupos funcionales de cada compuesto.







12.11 Breve resumen de las frecuencias de tensión en el IR

Como se puede ver hay muchos números que memorizar para interpretar la espectroscopía de infrarrojo. Hay cientos de absorciones características para los distintos tipos de compuestos. En el Apéndice 2 se da una tabla detallada de las frecuencias características. Si se mira el Apéndice 2, se observará que el Apéndice 2A está organizado visualmente, mientras que el Apéndice 2B está organizado por grupos funcionales. Para el uso cotidiano, sólo es necesario memorizar algunas frecuencias de tensión, como las que se encuentran en la Tabla 12.2. Cuando se utilice esta tabla, se habrá de recordar que los números son aproximados y que no se dan los intervalos en los que se pueden encontrar todos los casos. También se ha de recordar cómo varían las frecuencias debido a la conjugación, tensión de anillo y otros factores.

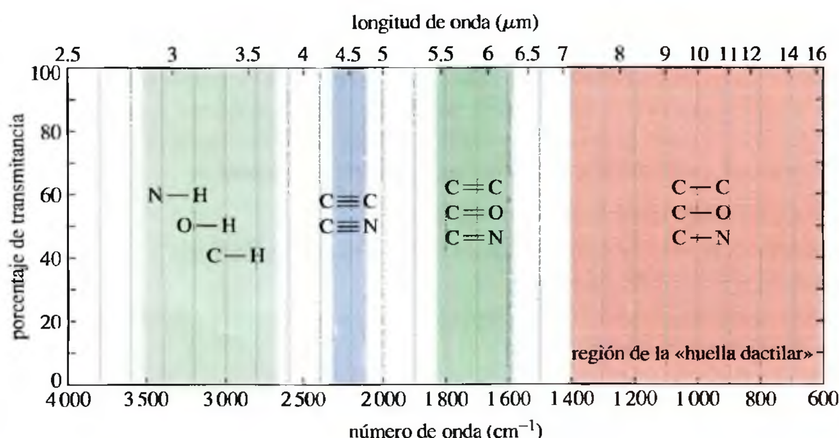


TABLA 12.2 Resumen de las frecuencias de tensión de IR

Frecuencia (cm^{-1})	Grupo funcional		Comentarios
3 300	alcohol	O—H	siempre es ancha
	amina, amida	N—H	puede ser ancha, puntiaguda o ancha con picos
	alquino	≡C—H	siempre es puntiaguda, generalmente intensa
3 000	alcano	—C—H	justo por debajo de 3 000 cm^{-1}
	alqueno	=C—H	justo por encima de 3 000 cm^{-1}
	ácido	O—H	muy ancha
2 200	alquino	—C≡C—	justo por debajo de 2 200 cm^{-1}
	nitrilo	—C≡N	justo por encima de 2 200 cm^{-1}
1 710 (muy fuerte)	carbonilo	>C=O	cetonas, aldehídos, ácidos, superior en el caso de los ésteres, aproximadamente 1 735 cm^{-1}; la conjugación disminuye la frecuencia; más bajo en el caso de las amidas, aprox. 1 650 cm^{-1}
1 660	alqueno	>C=C<	la conjugación disminuye la frecuencia en el caso del C=C aromático aprox. 1 600 cm^{-1}
	imina	>C=N—	más intensa que en el C=C
	amida	>C=O	más intensa que en el C=C (véase arriba)

Los éteres, ésteres y alcoholes también presentan tensiones C—O entre 1 000 y 1 200 cm^{-1}.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

La Tabla 12.2 proporciona los *números* pero no los conocimientos y la práctica que se necesita para resolver la mayoría de los problemas de IR. Se ha de aprender a utilizar los datos que proporciona esta tabla y después practicar, haciendo problemas, hasta que se adquiera seguridad.

Utilidad y limitaciones de la espectroscopía de infrarrojo El aspecto más útil de la espectroscopía de infrarrojo es su capacidad para identificar los grupos funcionales, pero el IR no proporciona mucha información sobre el esqueleto de carbono o sobre los grupos alquilo de un compuesto. Estos aspectos de la estructura se determinan de forma más fácil por RMN, como se verá en el Capítulo 13. Incluso es difícil que un espectroscopista experto que determine una estructura basándose sólo en el espectro de IR.

Con frecuencia se presentan ambigüedades cuando se interpreta un espectro de IR; por ejemplo, una absorción intensa a 1 680 cm^{-1} podría ser debida a una amida, a un doble enlace aislado, a una cetona conjugada, a un aldehído conjugado o a un ácido carboxílico conjugado. El familiarizarse con otras regiones del espectro generalmente permite determinar cuál de esos grupos funcionales está presente. En algunos casos, no se puede estar completamente seguro del grupo funcional sin una información adicional, que suelen proporcionar otros tipos de espectroscopía.

La espectroscopía infrarroja *puede* proporcionar pruebas concluyentes sobre si dos compuestos son iguales o diferentes. Los picos en la región de la huella dactilar dependen de vibraciones complejas en las que está implicada toda la molécula y es imposible que dos compuestos, excepto si son enantiómeros, tengan el mismo espectro de infrarrojo.

Resumiendo, un espectro de infrarrojo es útil en tres aspectos:

1. Indica los grupos funcionales del compuesto.
2. Muestra la *ausencia* de otros grupos funcionales que darían lugar a absorciones más intensas si estuvieran presentes.
3. Puede confirmar la identidad de un compuesto si se compara con el espectro de una muestra patrón conocida.

PROBLEMA RESUELTO 12.2

Se tiene un espectro de una sustancia desconocida que presenta una absorción a 1 680 cm^{-1}; podría ser una amida, un doble enlace aislado, una cetona conjugada, un aldehído conjugado o un ácido carboxílico conjugado. Describa qué características espectrales ayudarían a determinar de cuál de estos grupos funcionales se trata.

SOLUCIÓN

Amida (el pico 1 680 es intenso): mire si hay absorciones del grupo N—H (con picos) alrededor de 3 300 cm^{-1}.

Doble enlace aislado (el pico 1 680 es moderado): mire si hay absorciones del grupo =C—H justo por encima de 3 300 cm^{-1}.

Cetona conjugada (el pico 1 680 es intenso): debe haber un doble enlace próximo, conjugado con el grupo C=O, que disminuya la frecuencia del C=O a 1 680 cm^{-1}. Mire si se encuentra los picos de este doble enlace C=C (moderado, 1 620 a 1 640 cm^{-1}.) y del enlace =C—H (por encima de 3 000 cm^{-1}).

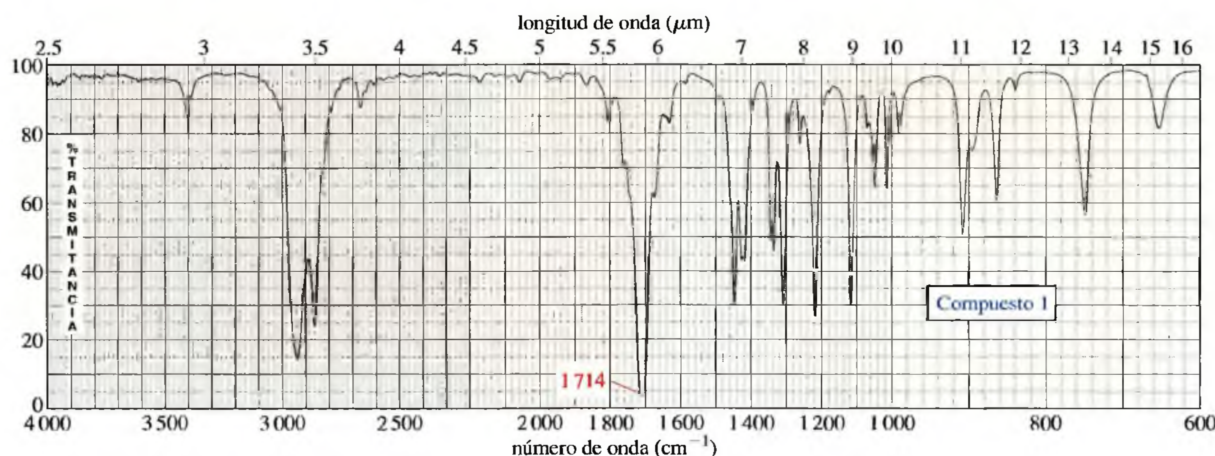
Aldehído conjugado (el pico 1 680 es intenso): mire si hay absorciones de tensión C—H del grupo aldehído entre 2 700 y 2 800 cm^{-1}, así como las absorciones C=C y =C—H correspondientes al doble enlace cercano (de 1 620 a 1 640 cm^{-1} y justo por encima de 3 000 cm^{-1}).

Ácido carboxílico conjugado (el pico 1680 es intenso): mire si hay absorciones características del grupo O—H del ácido, centradas por encima de las tensiones C—H alrededor de 3 300 cm^{-1}. También se ha de mirar si hay absorciones C=C y =C—H correspondientes al doble enlace cercano (de 1 620 a 1 640 cm^{-1} y justo por encima de 3 300 cm^{-1}).

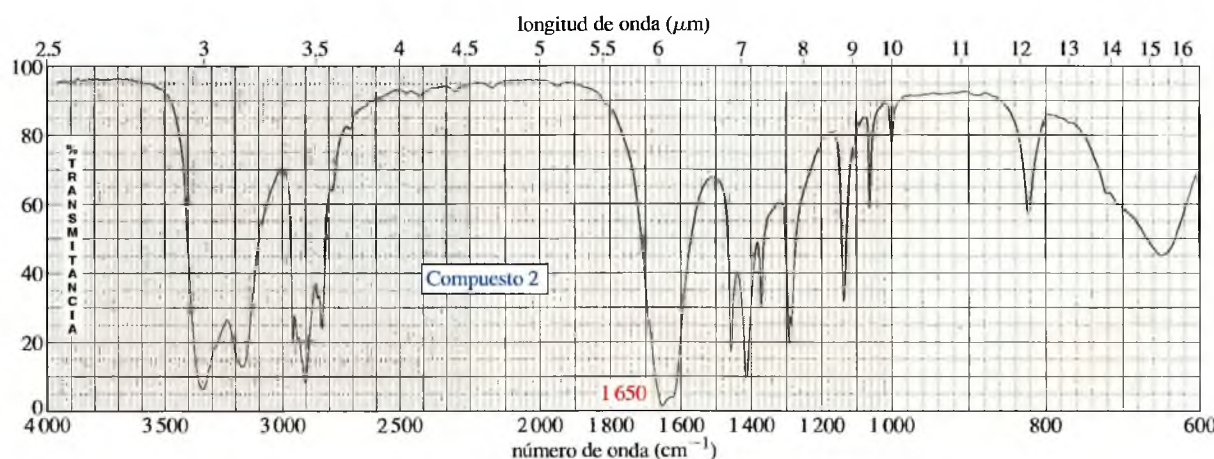
12.12 Análisis e interpretación de los espectros de IR (problemas resueltos)

Muchos estudiantes no están seguros de cuánta información pueden obtener a partir de un espectro de infrarrojo. En el Capítulo 13 se utilizará conjuntamente IR, RMN y otro tipo de información para determinar la estructura. De momento, el estudio se centrará en obtener tanta información como sea posible a partir del espectro de IR. En esta sección se incluyen varios espectros resueltos para mostrar qué información puede ser útil. Un espectroscopista con experiencia podría obtener más información a partir de estos espectros, de los que sólo se deducirán las principales características más fiables.

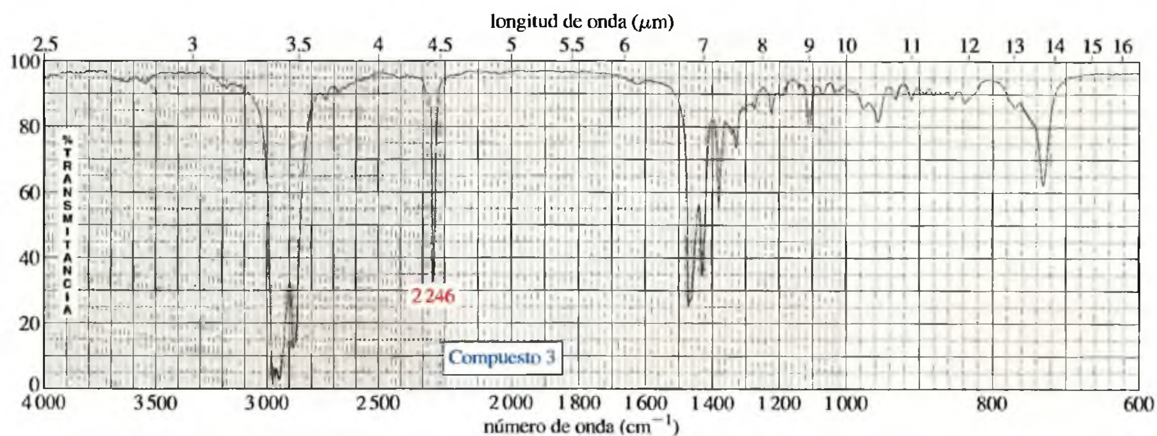
El estudio de esta sección se basa en mirar cada uno de los espectros y anotar las frecuencias importantes, a partir de las cuales se deducen los grupos funcionales. A continuación se mira la solución correcta y se compara con la propuesta. Las estructuras reales de estos compuestos se muestran al final de esta sección; no se dan junto con las soluciones porque *estas estructuras no se pueden determinar utilizando solamente el espectro de infrarrojo*, por lo que la estructura completa no forma parte de la solución.



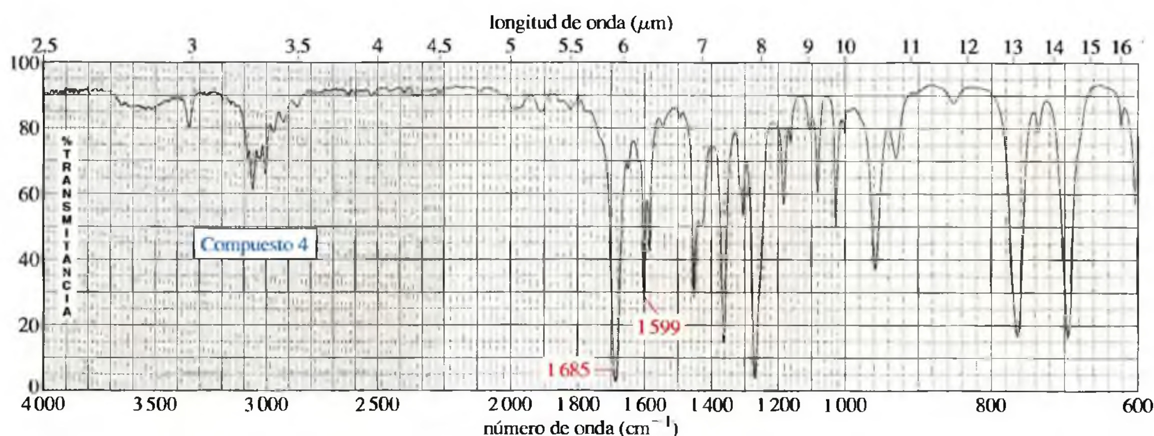
Compuesto 1 Este espectro es más útil por las bandas que *no* presenta que por las bandas que son observables. Hay una absorción de carbonilo a 1 714 cm^{-1} y poco más. No hay C—H de aldehído, ni hidroxilo O—H, ni N—H. La absorción debida al grupo carbonilo podría referirse a un aldehído, cetona o ácido. La falta de tensión C—H de aldehído elimina la posibilidad de que sea un aldehído y la falta de tensión O—H elimina la posibilidad de que sea un ácido. No hay tensión visible C=C ni absorción C—H por encima de 3 000 cm^{-1}, por lo que el compuesto probablemente sea una cetona simple.



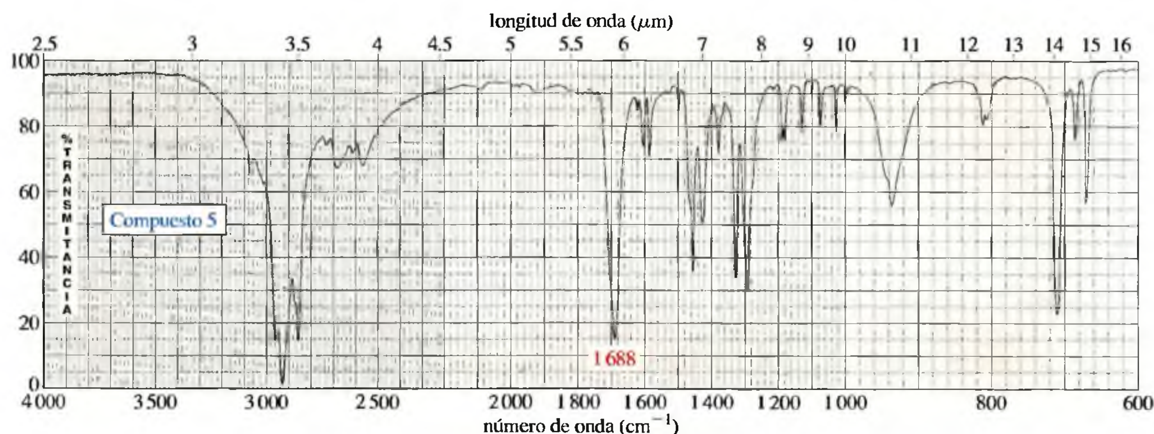
Compuesto 2 La absorción a 1 650 cm^{-1} es tan intensa que probablemente indique la presencia de un grupo carbonilo. Un grupo carbonilo a esta baja frecuencia sugiere que se trata de una amida. El doblete (un par de picos) de la absorción N—H alrededor de 3 300 cm^{-1} también sugiere una amida primaria, R—$CONH_2$. Como no hay absorción C—H por encima de 3 000 cm^{-1}, probablemente se trate de una amida saturada.



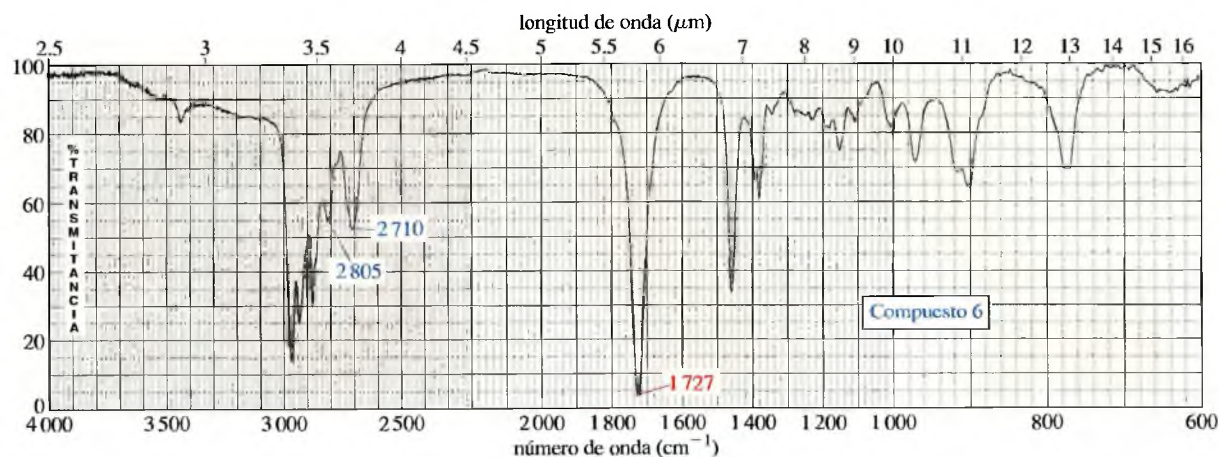
Compuesto 3 El pico puntiagudo a 2 246 cm^{-1} se debe a la tensión C≡N del grupo nitrilo. La absorción C≡C de un alquino sería más débil y se encontraría por debajo de 2 200 cm^{-1}. La ausencia de tensión C═C o de tensión C—H por encima de 3 000 cm^{-1}, probablemente se trate de una amida saturada.



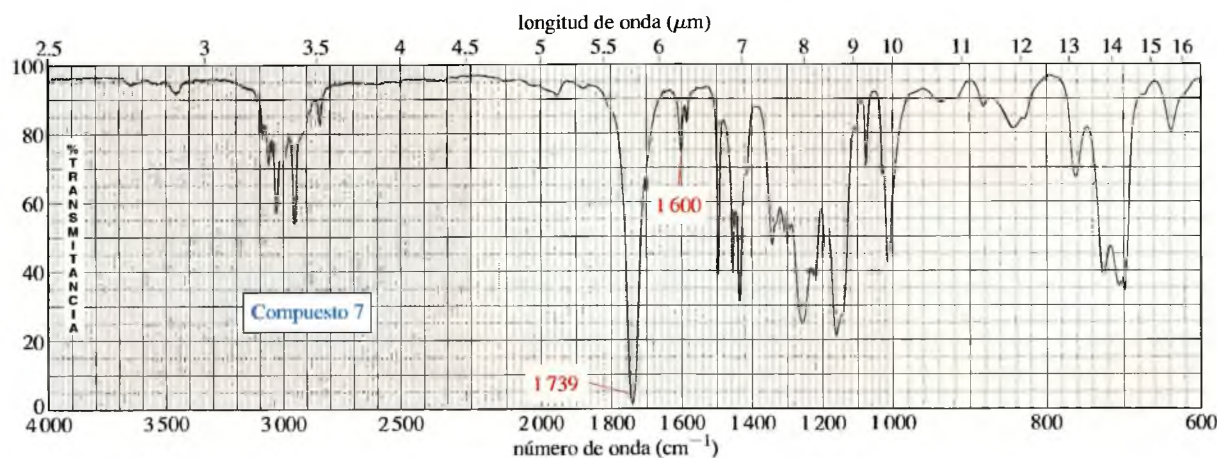
Compuesto 4 La absorción del grupo carbonilo a 1 685 cm^{-1} puede ser debida a una cetona, aldehído o ácido conjugados. Una amida tendría una frecuencia más baja y en un doble enlace C═C no sería tan intensa. La ausencia de tensión N—H, tensión O—H o tensión C—H de aldehído hace que la mejor posibilidad sea la de una cetona conjugada. La tensión C═C a 1 599 cm^{-1} indica la presencia de un anillo aromático. Se supone que el anillo aromático está conjugado con el grupo carbonilo de la cetona.



Compuesto 5 La amplia zona de tensión O—H que ocupa la mayor parte de la región de tensión C—H sugiere que se trata de un ácido carboxílico. Este ácido es sólido y su absorción O—H es más débil que la que presenta la sustancia líquida, cuyo espectro se ilustra en la Figura 12.12. La tensión C=O es baja para un ácido (1 688 cm^{-1}), lo que sugiere que el ácido puede estar conjugado con un anillo aromático.



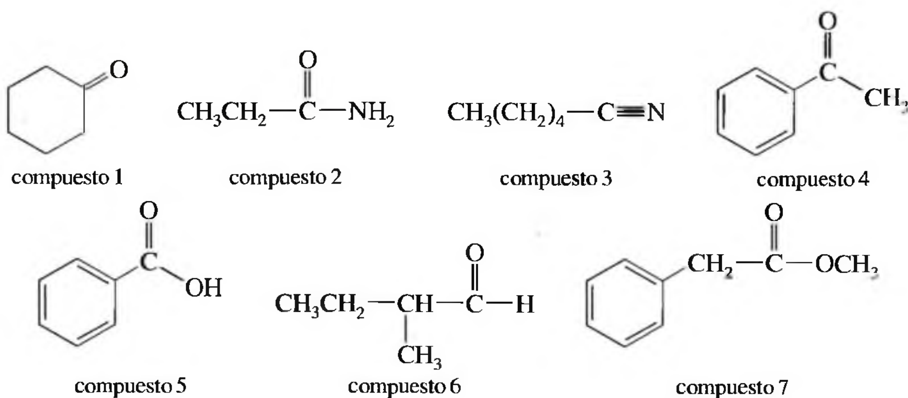
Compuesto 6 La absorción del carbonilo a 1 727 cm^{-1} sugiere que hay una cetona, aldehído o ácido. La tensión C—H a 2 710 y 2 805 cm^{-1} confirma que es un aldehído. Como todas las tensiones C—H son inferiores a 3 000 cm^{-1} y no hay tensión C=C visible, el aldehído probablemente es saturado.



Compuesto 7 La absorción del grupo carbonilo a 1 739 cm^{-1} sugiere la presencia de un éster. El pico débil a 1 600 cm^{-1} indica la presencia de un anillo aromático, pero no está conjugado con el éster ya que la absorción del éster es prácticamente su posición usual (sin conjugar). La presencia de tensiones C—H en la región de 3 000 cm^{-1}, saturadas (por debajo de 3 000 cm^{-1}) e insaturadas (por encima de 3 000 cm^{-1}), confirma la presencia de grupos de alquilo y de insaturaciones en la molécula.

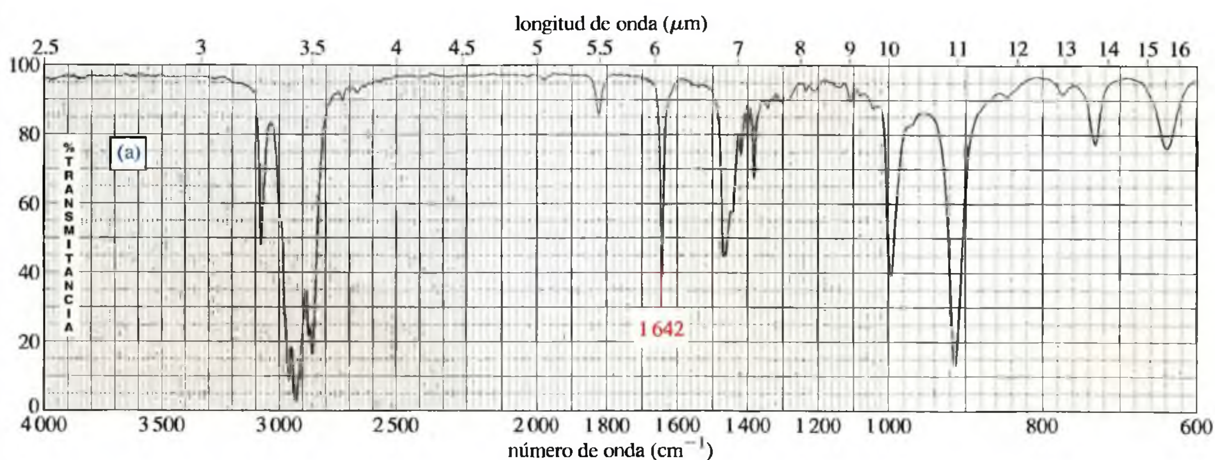
Estructuras de los compuestos

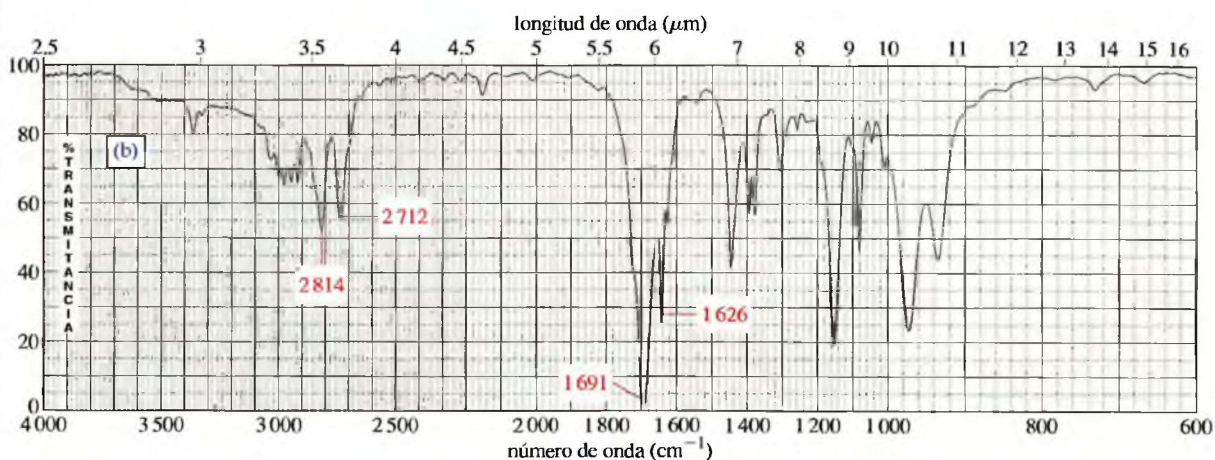
(Estas estructuras no pueden ser determinadas sólo a partir de sus espectros IR.)

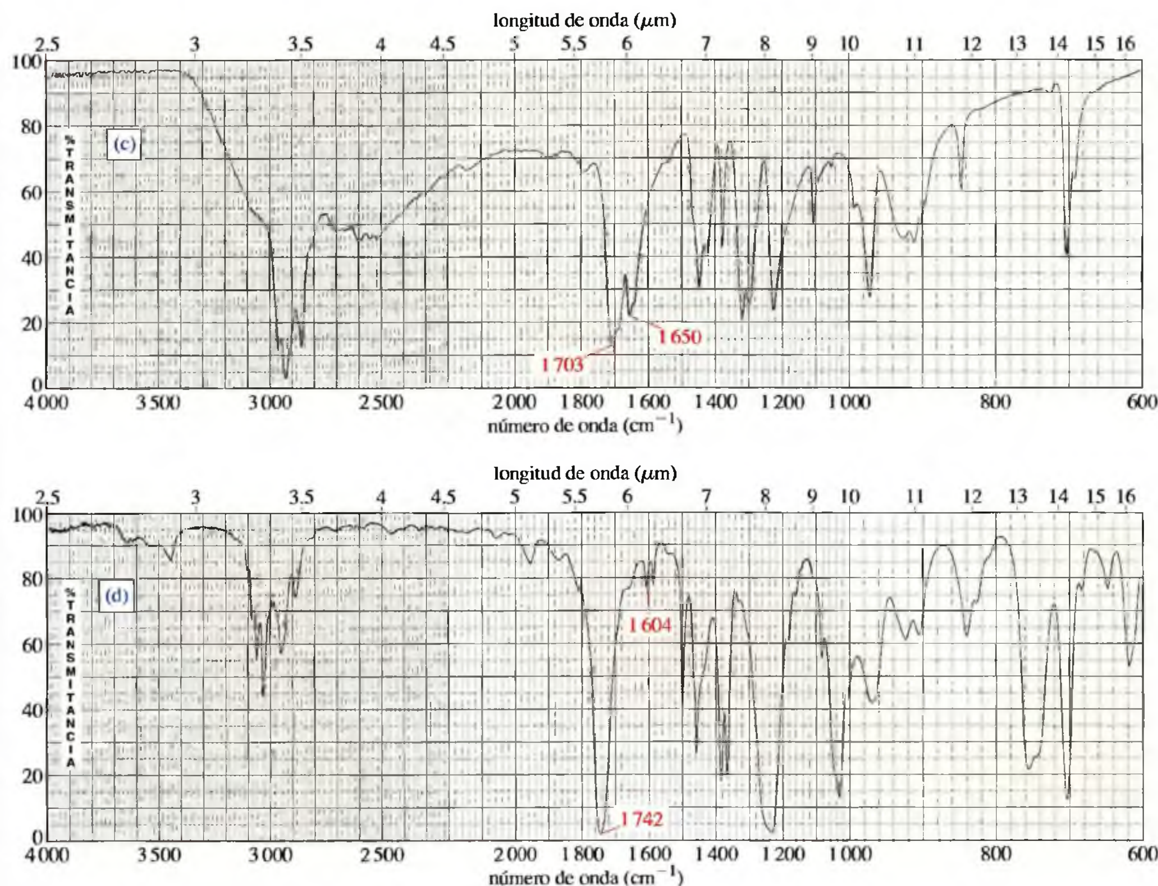


PROBLEMA 12.6

Para cada uno de los siguientes espectros, interprete todas las frecuencias de tensión significativas que estén por encima de 1 580 cm^{-1}.







12.13 Introducción a la espectrometría de masas

La espectroscopía de infrarrojo da información sobre los grupos funcionales de una molécula, pero no del tamaño de la molécula o de los heteroátomos que están presentes en ella. Para determinar una estructura se necesita la masa molecular y la fórmula molecular. La fórmula molecular se obtiene mediante un análisis cuidadoso de la composición elemental y la masa molecular por el descenso crioscópico o mediante otras técnicas. Estos procesos son largos y tediosos, y requieren una gran cantidad de sutancia pura. De muchos compuestos importantes se suele disponer de cantidades pequeñas y puede que estén impuros.

La **espectrometría de masas** (EM) proporciona la masa molecular e información importante sobre la fórmula molecular, utilizando una pequeña cantidad de sustancia. La espectrometría de masas de alta resolución (EMAR) puede proporcionar la fórmula molecular real. Con el espectro de masas también se obtiene información que puede confirmar una estructura deducida a partir de la espectroscopía de IR y RMN.

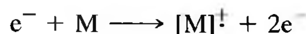
La *espectrometría* de masas es diferente de la *espectroscopía*. En la espectroscopía está implicada la absorción (o emisión) de luz en un intervalo de longitudes de onda. En la espectrometría de masas no se utiliza luz. En el espectrómetro de masas, se hace incidir electrones (u otras partículas) de alta energía sobre la muestra, lo que hace que se rompan las moléculas; se miden las masas de los fragmentos y esta información se utiliza para reconstruir la molécula.

12.13A El espectrómetro de masas

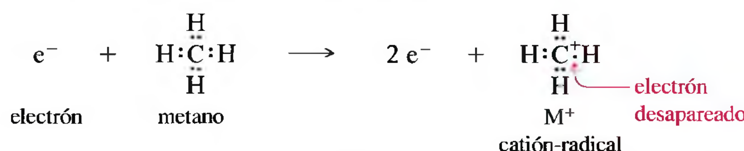
Un **espectrómetro de masas** ioniza moléculas a alto vacío, separa los iones de acuerdo con sus masas y mide la abundancia de los diferentes iones según sus masas. El **espectro de masas** es el gráfico que se obtiene a partir del espectrómetro de masas, representando la relación

masa/carga en el eje *x* y la proporción relativa de cada tipo de ión en el eje *y*. Se utilizan varios métodos para fragmentar y/o ionizar las moléculas, y para separar los iones de acuerdo con sus masas. Sólo se discutirán aquí las técnicas más comunes: *ionización por impacto de electrones* para formar los iones y *deflexión* o *desviación magnética* para separar los iones.

Ionización por impacto de electrones En la **fuente de iones**, se bombardea la muestra con un flujo de electrones acelerados de alta energía. Cuando incide un electrón sobre una molécula neutra, la molécula se puede ionizar desprendiendo un electrón adicional.



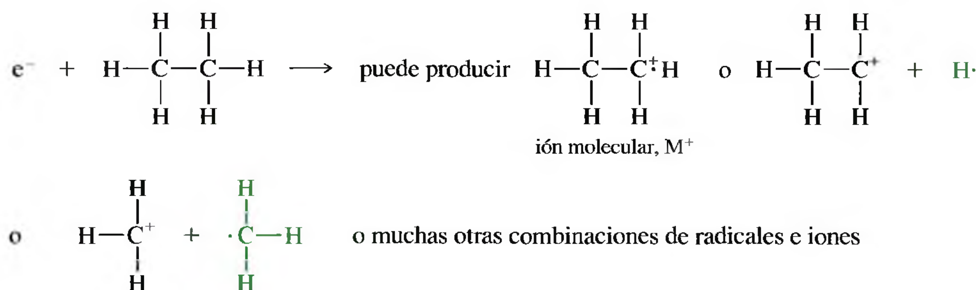
Cuando una molécula pierde un electrón, adquiere una carga positiva y un electrón sin aparear, por lo tanto, el ión es un **catión-radical**. A continuación se muestra la ionización del metano producida por el impacto de un electrón.



La espectrometría de masas se puede utilizar para determinar la masa exacta de una proteína. Debido a su gran tamaño y a su baja volatilidad, las proteínas requieren técnicas de espectrometría de masas especializadas, como la ionización por electrodifusión o *electrospray:* difusión de una corriente de minúsculas gotas de sustancia, cargadas y en caliente en la cámara de la fuente de iones en la que se ha hecho el vacío. El disolvente se evapora permitiendo que los iones del compuesto sean analizados.

La mayoría de los carbocationes tienen un átomo de carbono con tres enlaces, con seis electrones apareados en su capa de valencia. El catión-radical representado arriba no es un carbocatión normal. El átomo de carbono tiene siete electrones alrededor de él, estos electrones están enlazando a otros cuatro átomos de hidrógeno. Este catión inusual se representa por la fórmula $[CH_4]^{+\cdot}$, donde el signo (+) indica la carga positiva y el (·) indica el electrón no apareado.

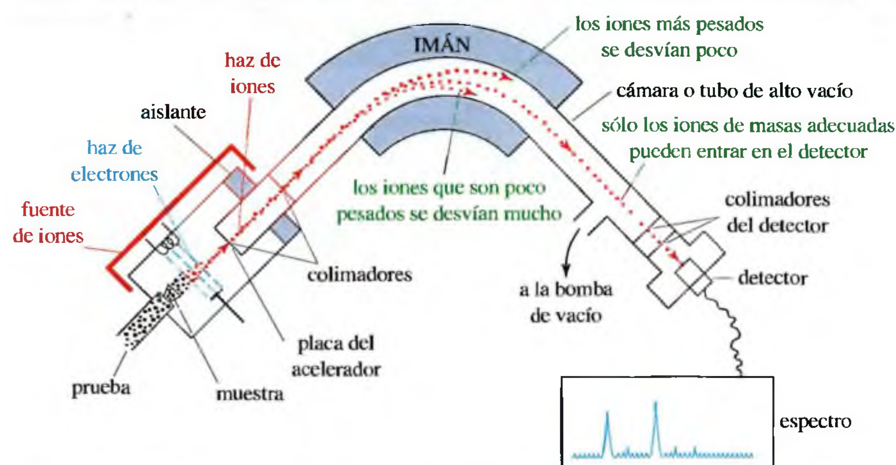
Además de ionizar las moléculas, el impacto de un electrón de alta energía puede romperlas. Este proceso de **fragmentación** da lugar a una mezcla de iones característicos. El catión-radical correspondiente a la masa de la molécula original se conoce como ión **molecular**, M^+ de forma abreviada. Los iones de masas moleculares más pequeñas se denominan *fragmentos*. Por ejemplo, el bombardeo de moléculas de etano por electrones de alta energía da lugar al ión molecular y a varios fragmentos. Se forman fragmentos cargados y sin carga, pero *en el espectrómetro de masas sólo se detectan los fragmentos cargados*. En este texto, con frecuencia se utilizará el color verde para representar los fragmentos sin carga, no detectables.



En la Sección 12.15 se discutirán las formas de fragmentación más comunes.

Separación de iones de masas diferentes Una vez que la ionización y la fragmentación han producido una mezcla de iones, estos iones se separan y se detectan. El espectrómetro de masa más común, mostrado en la Figura 12.15, separa los iones por *deflexión magnética*.

Después de la ionización, los iones cargados positivamente son atraídos por la placa del acelerador cargada negativamente, que tiene un colimador (orificio estrecho) para permitir que pasen algunos iones a través de ella. El flujo de iones entra en una cámara o tubo (en el que se ha hecho un alto vacío), con una porción curvada colocada entre los polos del imán. Cuando una partícula cargada pasa a través del campo magnético, sobre la partícula actúa una fuerza que hace que se desvíe su trayectoria. La trayectoria del ión más pesado se desvía menos que la de un ión más ligero.



◀ Figura 12.15
Diagrama de un espectrómetro de masas. Un flujo de electrones hace que las moléculas se ionicen y se fragmenten. La mezcla de iones es acelerada y pasa a través de un campo magnético, donde las trayectorias de los iones más ligeros se desvían más que las trayectorias de los iones más pesados. Variando el campo magnético, el espectrómetro permite registrar la abundancia de iones de cada masa.

El radio de curvatura exacto de la trayectoria de un ión depende de la relación masa-carga, simbolizada por ***m/z*** (o por ***m/e*** en la nomenclatura antigua). En esta expresión, m es la masa del ión (en uma: unidades de masa atómica) y z es la carga en unidades de carga electrónica. La mayoría de los iones tiene una carga de $+1$, por lo que su desviación tendrá un radio de curvatura que dependerá sólo de su masa.

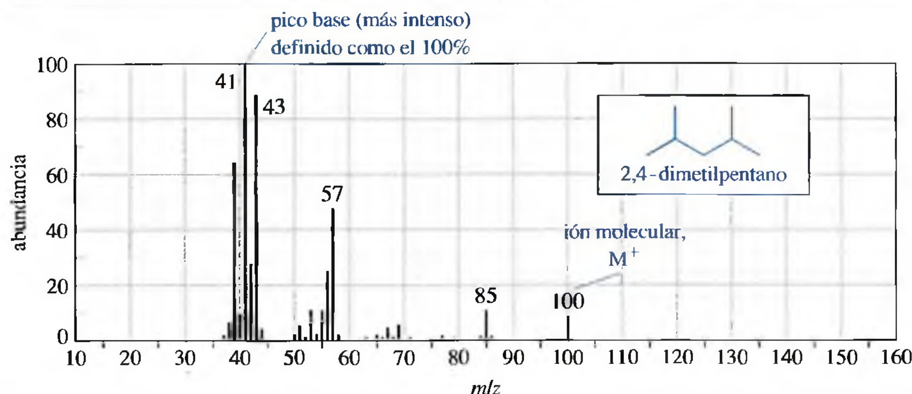
Al final del tubo de alto vacío hay otra ranura o colimador, seguida de un detector de iones conectado a un amplificador. Para un campo magnético determinado, sólo los iones de una masa concreta se desviarán de forma que puedan pasar a través de la ranura y entrar en el detector. La señal del detector es proporcional al número de iones que inciden en él. Mediante la variación del campo magnético, el espectrómetro explora todas las posibles masas de iones y registra un gráfico del número de iones correspondientes a cada m/z.



Espectrómetro de masas moderno de doble foco. Está acoplado a un cromatógrafo de gases, por lo que se usa como una técnica combinada CG-EM. El cromatógrafo de gases separa una mezcla en sus componentes e inyecta los componentes separados dentro de la fuente de iones del espectrómetro de masas.

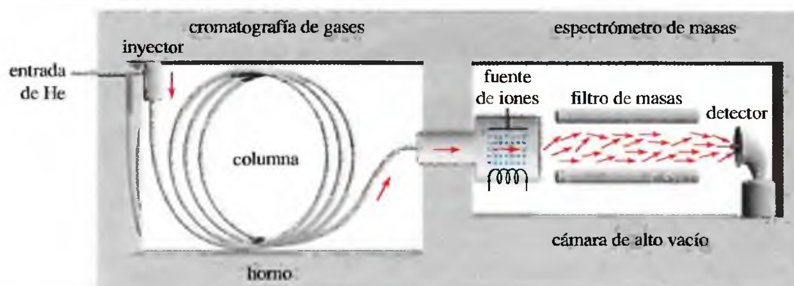
12.13B El espectro de masas

El espectrómetro de masas generalmente registra el espectro en forma de gráfico en una pantalla de computador. Esta información es tabulada y el espectro se representa como un gráfico de barras o como una tabla de abundancias relativas (Figura 12.16). En la representación del espectro de masas, todas las masas están redondeadas al número entero más próximo. Los picos tienen asignadas abundancias en forma de porcentaje respecto al pico más intenso, llamado **pico base**. Observe que *el pico base no corresponde necesariamente a la masa del ión molecular*, simplemente es el pico más intenso. Esta representación facilita el conocimiento de las proporciones relativas de los diferentes iones o fragmentos, con respecto al pico base.



m/z	Abundancia (% del pico base)
39	62
41	100 (pico base)
42	24
43	90
56	23
57	50
85	11
100 (M^+)	10

◀ Figura 12.16
Espectro de masas del 2,4-dimetilpentano, en forma de gráfico y en forma de tabla. Observe que las abundancias se dan como porcentajes del pico más intenso (pico base). En este ejemplo, el pico base esta a $m/z = 41$ y el pico del ión molecular a $m/z = 100$.



▶ **Figura 12.17**
Diagrama de un cromatógrafo de gases-espectrómetro de masas (CG-EM). La columna del cromatógrafo de gases separa la mezcla en sus componentes. El espectrómetro de masas cuadrupolar explora el espectro de masas de los componentes a medida que abandonan la columna.

En la mayoría de los espectros de masas se observa un pico correspondiente al ión molecular, lo que significa que un cierto número de iones moleculares (M^+) llegan al detector sin fragmentarse. Estos iones moleculares generalmente son las partículas de mayor masa del espectro. El valor m/z del ión molecular indica la masa molecular del compuesto.

12.13C Espectrometría de masas de mezclas: CG-EM

La técnica combinada de cromatografía de gases y espectrometría de masas permite realizar análisis rutinarios de mezclas de compuestos, como las mezclas que se obtienen en las reacciones o las muestras que se recogen en el medioambiente. La Figura 12.17 muestra un diagrama simplificado de un CG-EM. El *cromatógrafo de gases* utiliza una columna capilar incluida en un horno termostatizado. Esta columna está revestida en su interior con gel de sílice (u otra *fase estacionaria*), cuya diferente interacción con las sustancias de la mezcla permite separar los componentes de la misma. Se inyecta una pequeña cantidad de muestra (10^{-6} gramos suele ser suficiente) en un inyector calentado que permite la volatilización de la muestra. Los componentes volátiles son empujados, entonces, a lo largo de la columna capilar por una corriente de helio. A medida que la muestra pasa a través de la columna, los componentes más volátiles (o bien que interaccionan menos con la fase estacionaria) se mueven más rápidamente a través de la columna que los componentes menos volátiles. Los componentes, separados, abandonan la columna a tiempos diferentes, pasando mediante un conducto de transferencia a la fuente de iones del espectrómetro de masas, donde las moléculas se ionizan y se fragmentan.

Se puede establecer la identidad de un medicamento por espectroscopia de infrarrojo (IR) o por cromatografía de gases-espectrometria de masas (CG-EM). El infrarrojo proporciona claves de ios grupos funcionales y puede confirmar la estructura si se compara el espectro con el de una muestra auténtica. El CG-EM proporciona un tiempo de retención característico que sugiere posibles compuestos y confirma la estructura comparando el tiempo de retención y el espectro de masas con los de una muestra auténtica.

La mayoría de los sistemas acoplados, cromatógrafo de gases-espectrómetro de masas, utilizan un cuadrupolo como sistema de «filtrado» o de discriminación de masas, para separar los iones. A alto vacío, los iones pasan por el espacio entre cuatro barras, las cuales están sometidas a voltajes variables (en la Figura 12.17 están representados dos de los cuatro rodillos). Los campos eléctricos variables hacen que los iones sigan orbitas complejas y que, en cada instante, sólo fragmentos con una masa concreta lleguen al detector. Variando o haciendo un barrido de voltaje, se puede medir un amplio intervalo de masas en menos de un segundo. De esta forma, se pueden realizar muchos espectros de masas, que se almacenan en el computador a medida que los componentes de la muestra pasan desde la columna del cromatógrafo al espectrómetro de masas. Esta poderosa combinación CG-EM permite que el cromatógrafo de gases separe los componentes de la mezcla y que posteriormente sean identificados por su espectro de masas.

12.14 Determinación de la fórmula molecular mediante espectrometría de masas

12.14A Espectrometría de masas de alta resolución

A pesar de que el espectro de masas generalmente redondea las masas de las partículas cargadas a números enteros, las masas no son números enteros. El núcleo del ^{12}C es el único que se *define* como el isótopo que tiene una masa exacta de 12 unidades de masa atómica (uma), el resto de los núcleos tienen masas basadas en este isótopo; por ejemplo, un protón tiene una masa de aproximadamente igual a uno, pero no tiene exactamente este valor; su masa es 1.007825 uma. La Tabla 12.3 recoge las masas atómicas de la mayoría de los isótopos más frecuentes encontrados en los compuestos orgánicos.

Es posible determinar una fórmula molecular utilizando un **espectrómetro de masas de alta resolución** (EMAR). Este aparato utiliza etapas adicionales de focalización

electrostática o magnética de los iones, con objeto de conseguir discriminar o seleccionar mejor los iones según su *m/z* y de obtener flujos de iones homogéneos que permitan detectar las masas de las partículas con una exactitud de 1 parte por 20.000. La masa que se determina utilizando un EMAR se conoce como *masa exacta* y se expresa con varias cifras decimales significativas. A pesar de que realmente no es exacta, es más correcta que las masas dadas con números enteros. Si se compara la masa exacta con las masas calculadas a partir de la fórmula molecular, es posible identificar la fórmula correcta.

Considérese un ión molecular con una masa de 44. Esta masa molecular aproximada podría corresponder al C_3H_8 (propano), C_2H_4O (acetaldehído), CO_2 o CN_2H_4. Cada una de estas fórmulas moleculares corresponde a una masa exacta diferente:

C_3H_8		C_2H_4O		CO_2		CN_2H_4	
3 C	36.00000	2 C	24.00000	1 C	12.00000	1 C	12.00000
8 H	8.06260	4 H	4.03130			4 H	4.03130
		1 O	15.99490	2 O	31.98983	2 N	28.00610
	44.06260		44.02620		43.98983		44.03740

Si el EMAR obtiene la masa exacta de este ión con un valor de 44.029 unidades de masa, se podría decir que el compuesto tiene como fórmula molecular C_2H_4O, ya que la masa que corresponde a esta fórmula está más próxima al valor observado. Se dispone de tablas publicadas de masas exactas para poderlas comparar con los valores que se obtienen a partir del EMAR. Depende de lo completa que sea la tabla, ésta puede incluir azufre, halógenos u otros elementos.

TABLA 12.3 Masas «exactas» de algunos isótopos

Isótopo	Masa atómica (uma)
^{12}C	12.000000
^{1}H	1.007825
^{16}O	15.994914
^{14}N	14.003050

12.14B Utilización de los picos de los isótopos más pesados

Se disponga o no de un espectrómetro de masas de alta resolución, el pico del ión molecular con frecuencia proporciona información sobre la fórmula molecular. La mayoría de los elementos no están formados por un solo isótopo, sino que contienen isótopos más pesados en cantidades variables. Estos isótopos más pesados dan lugar a picos pequeños a números de masa superiores a los del pico del ión molecular M^+. Un pico que es una unidad de masa superior al pico M^+ se conoce como **pico M+1** y si lo es en dos unidades, **pico M+2**, y así sucesivamente. La Tabla 12.4 proporciona la composición isotópica de algunos elementos, indicando cómo contribuyen a los picos M+1 y M+2.

Se podrían utilizar las composiciones isotópicas de la Tabla 12.4 para determinar la fórmula molecular completa de un compuesto, midiendo cuidadosamente las abundancias de los picos M^+, M + 1 y M + 2; sin embargo, en la práctica, para cada número de masa hay picos que corresponden a un «ruido de fondo» del aparato. Estos picos de ruido de fondo o artefactos con frecuencia son similares en intensidad al pico M + 1, lo que evita que puedan ser tenidos en cuenta para una medida exacta del pico M + 1. La espectrometría de masas de alta resolución es mucho más fiable.

La proporción relativa de los isótopos puede ayudar a identificar sustancias; por ejemplo, la espectrometría de masas puede distinguir entre la testosterona sintética y la natural producida por la hormona, detectando las diferencias en la relación de los isótopos ^{13}C y ^{12}C.

Por otra parte, algunos elementos (particularmente el S, Cl, Br, I y N) se reconocen por la distribución isotópica de sus picos de ión molecular. Un compuesto sin azufre, cloro o bromo tiene un pico M + 1 pequeño y un pico incluso más pequeño M + 2; si un compuesto contiene azufre, el pico M + 2 es mayor que el pico M + 1: aproximadamente un

TABLA 12.4 Composición isotópica de algunos elementos

Elemento	M^+		M+1		M+2	
hidrógeno	^{1}H	100.0%				
carbono	^{12}C	98.9%	^{13}C	1.1%		
nitrógeno	^{14}N	99.6%	^{15}N	0.4%		
oxígeno	^{16}O	99.8%			^{18}O	0.2%
azufre	^{32}S	95.0%	^{33}S	0.8%	^{34}S	4.2%
cloro	^{35}Cl	75.5%			^{37}Cl	24.5%
bromo	^{79}Br	50.5%			^{81}Br	49.5%
yodo	^{127}I	100.0%				

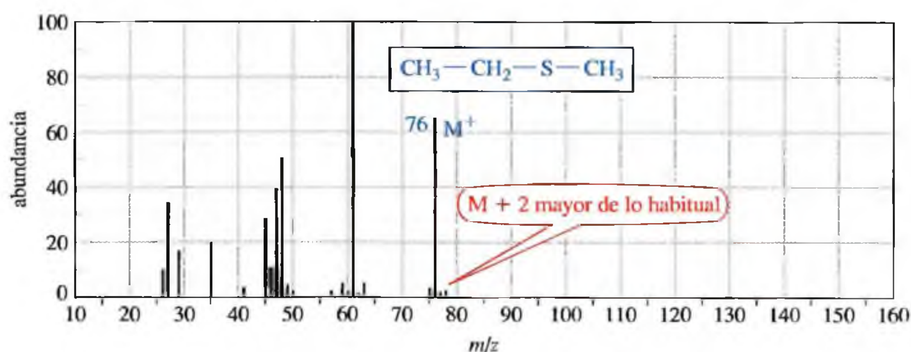
4% del pico M^+; si hay cloro, el pico M + 2 es aproximadamente un tercio mayor que el pico M^+; si hay bromo, los iones M^+ y M + 2 tienen prácticamente la misma abundancia y el ión molecular se presenta como un doblete separado por dos unidades de masa, con una masa que corresponde al ^{79}Br y otra al ^{81}Br.

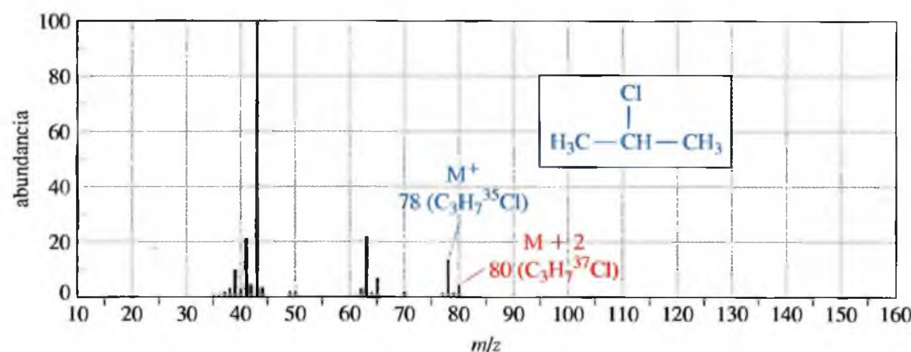
El yodo se reconoce por la presencia del ión yodonio, I^+, a $m/z = 127$. Esta información se combina con la falta del valor $m/z = 127$ en el espectro que corresponde a la pérdida del radical yoduro. Una masa molecular impar sugiere la presencia de nitrógeno (o de un número impar de átomos de nitrógeno). Los compuestos estables que sólo contienen carbono, hidrógeno y oxígeno tienen masas moleculares pares.

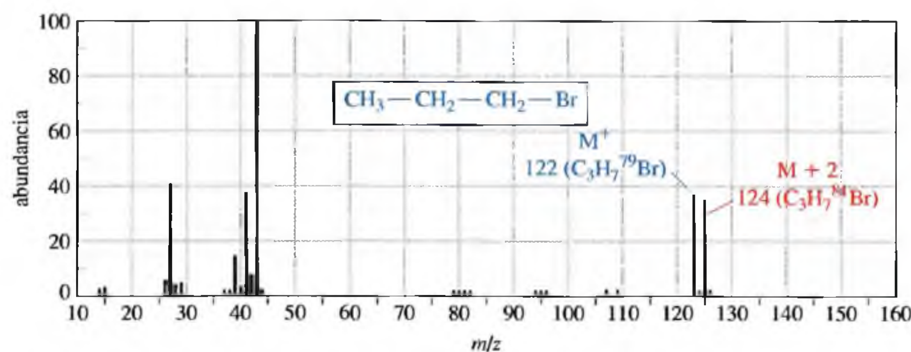
Elementos reconocibles en el espectro de masas

Br	M+2 de la misma intensidad que M^+
Cl	M+2 un tercio de la intensidad de M^+
I	I^+ a 127; pérdida de este fragmento $M^+ - 127$
N	M^+ impar
S	M+2 mayor de lo habitual (4% de M^+)

Los siguientes espectros muestran compuestos que contienen azufre, cloro y bromo.

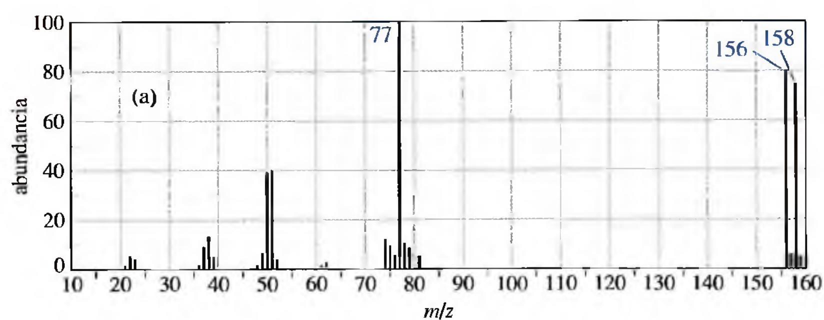


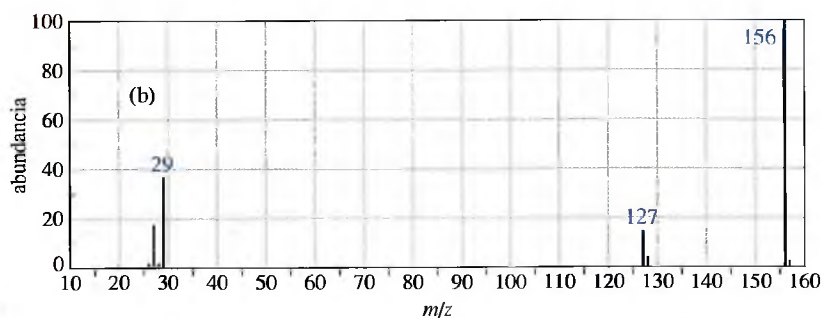


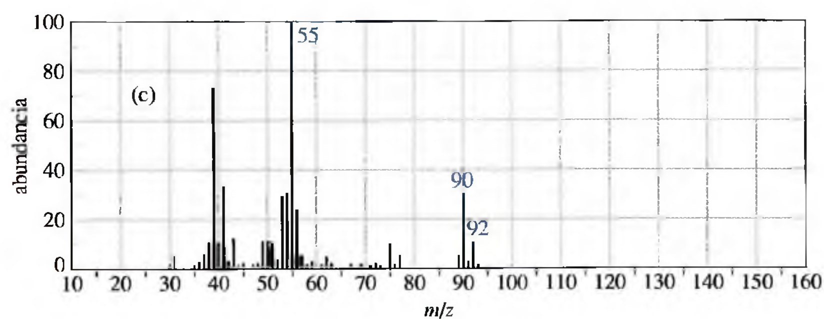


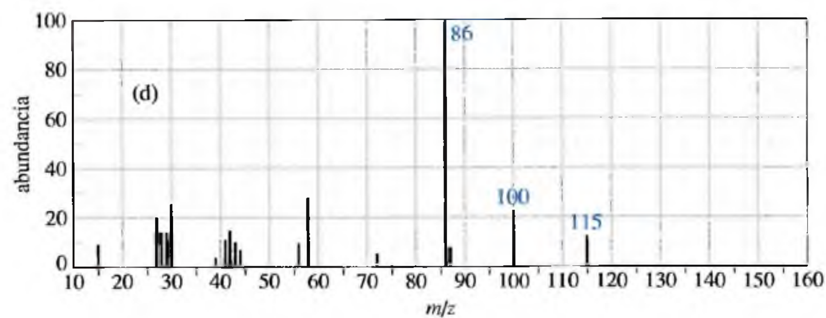
PROBLEMA 12.7

Diga en cuál de estos espectros de masas hay azufre, cloro, bromo, yodo o nitrógeno. Proponga una fórmula molecular para cada uno de ellos.





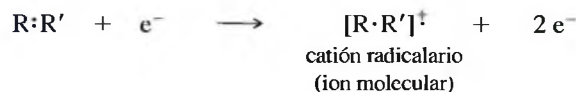




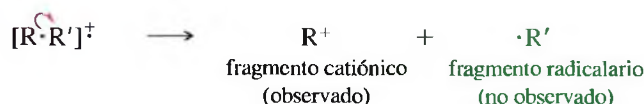
12.15 Modelos de fragmentación en la espectrometría de masas

Además de la fórmula molecular, el espectro de masas proporciona información estructural. Un electrón con una energía típica de 70 eV (1 610 kcal/mol o 6 740 kJ/mol) tiene mucha más energía que la que necesita para ionizar una molécula. El impacto forma el catión-radical y con frecuencia rompe un enlace para dar lugar a dos especies: un catión y un radical. El catión resultante se observa en el espectrómetro de masas, pero el radical, sin carga, no es acelerado o detectado. La masa del radical se puede deducir a partir de la cantidad de masa perdida por el ión molecular para dar lugar al fragmento catiónico observado.

Ionización



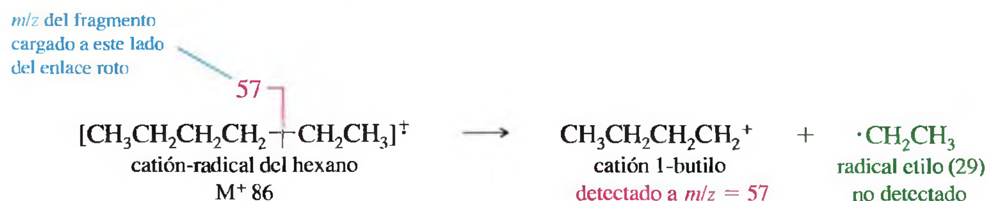
Fragmentación

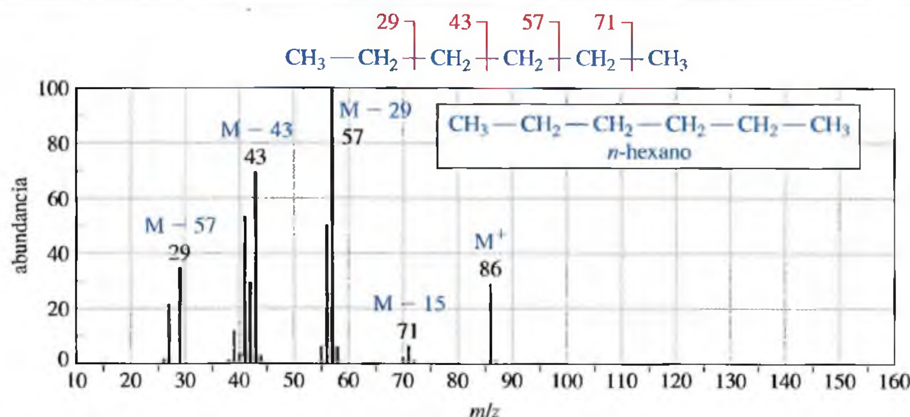


Esta ruptura de enlace no tiene lugar al azar, sino que tienden a formarse los fragmentos más estables. Sabiendo los fragmentos estables que se forman a partir de las diferentes clases de compuestos, se pueden reconocer las estructuras y utilizar el espectro de masas para confirmar la estructura propuesta.

12.15A Espectro de masas de los alcanos

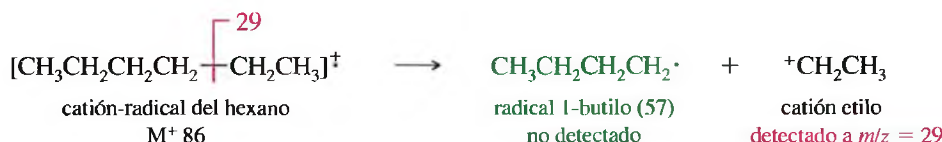
El espectro de masas del *n*-hexano (Figura 12.18) presenta varias características de los alcanos de cadena lineal. El pico base ($m/z = 57$) corresponde a la pérdida de un grupo etilo, formándose un radical etilo y un catión butilo. El radical etilo neutro no se detecta, ya que no está cargado, y no es acelerado o desviado por los campos magnético y eléctrico.



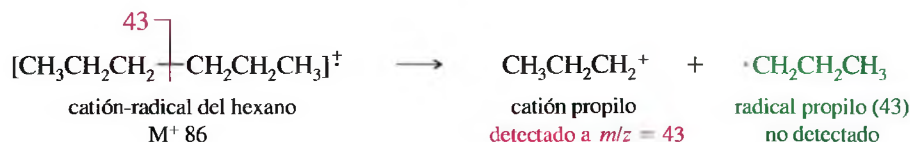


▶ **Figura 12.18**
Espectro de masas del *n*-hexano. Los grupos de iones corresponden a la pérdida de fragmentos de uno, dos, tres y cuatro carbonos.

Una fragmentación similar da lugar a un catión etilo y a un radical butilo. En este caso, se detecta el fragmento etilo ($m/z = 29$).



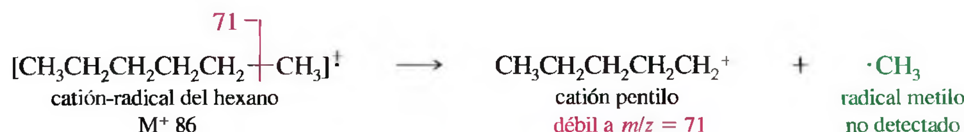
La ruptura simétrica del hexano da lugar a catión propilo y a radical propilo.



SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

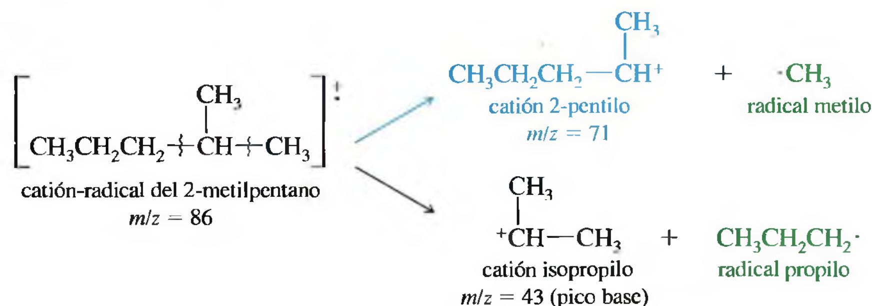
La mayor parte de los iones moleculares tienen masas pares, mientras que la mayor parte de los fragmentos poseen masas impares. Cuando hay un átomo de nitrógeno en el ión molecular, éste tiene masa impar y la mayor parte de los fragmentos que contienen nitrógeno poseen masa par.

La ruptura para dar lugar al catión pentilo ($m/z = 71$) y al radical metilo es débil porque el radical metilo es menos estable que un radical sustituido. La ruptura para dar lugar a un catión metilo ($m/z = 15$) y a un radical pentilo no es visible porque el catión metilo es menos estable que un catión sustituido. La estabilidad del catión aparentemente es más importante que la estabilidad del radical, ya que aparece un pico débil que corresponde a la pérdida de un radical metilo (con formación de un catión pentilo), pero no se observa la ruptura que da lugar al catión metilo.





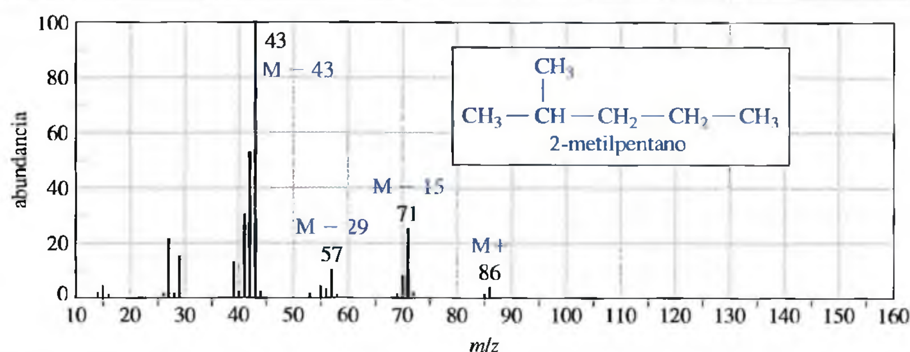
Las estabilidades del catión y del radical también ayudan a explicar el espectro de masas de los alcanos ramificados. La Figura 12.19 muestra el espectro de masas del 2-metilpentano. La fragmentación de un alcano ramificado generalmente se produce en la rama del átomo de carbono que da lugar al catión y al radical más sustituidos. La fragmentación del 2-metilpentano en el átomo de carbono ramificado puede dar lugar a un carbocatión secundario en cualquiera de las dos formas:



SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Las normas que se utilizan para predecir la estabilidad de un carbocatión en las reacciones E1 y S_N1 también son útiles para interpretar la masa de los fragmentos en los espectros de masas. En el espectro de masas generalmente son más abundantes los carbocationes relativamente estables.

Las dos fragmentaciones dan lugar a cationes secundarios, pero en la segunda se obtiene un radical primario en lugar de un radical metilo, por lo tanto, la segunda fragmentación corresponde al pico base (más largo), mientras que la primera corresponde a otro pico grande a $m/z = 71$. Otras fragmentaciones, para dar lugar a cationes primarios, corresponden a picos más débiles.



▶ Figura 12.19
Espectro de masas del 2-metilpentano. El pico base corresponde a la pérdida de un radical propilo para dar lugar a un catión isopropilo.

PROBLEMA 12.8

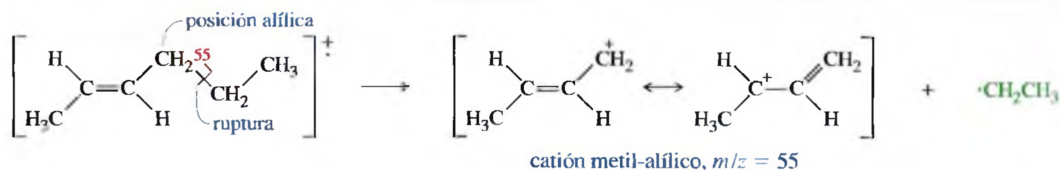
Represente la fragmentación que se produce para el catión a $m/z = 57$ en el espectro de masas del 2-metilpentano.

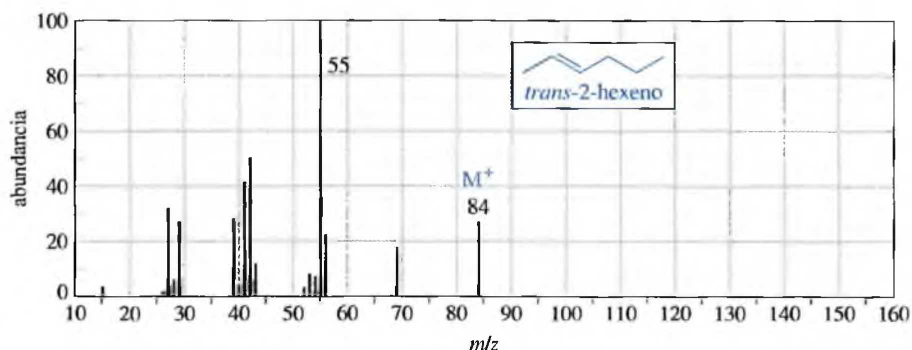
PROBLEMA 12.9

Represente las fragmentaciones que dan lugar a los picos a $m/z = 43$, 57 y 85 en el espectro de masas del 2,4-dimetilpentano (Figura 12.16).

12.15B Fragmentaciones que producen cationes estabilizados por resonancia. Espectro de masas de alquenos

La fragmentación en el espectrómetro de masas produce cationes estabilizados por resonancia siempre que sea posible. La fragmentación más frecuente de los alquenos es la ruptura de un enlace alílico para dar lugar al catión alílico estabilizado por resonancia. La Figura 12.20 muestra cómo el catión-radical del 2-hexeno experimenta una ruptura alílica para dar lugar al catión estabilizado por resonancia responsable del pico base a $m/z = 55$.





▲ Figura 12.20
El catión-radical del 2-hexeno se rompe por un enlace alílico para dar lugar a un catión metil-alílico estabilizado por resonancia, $m/z = 55$.

En capítulos posteriores se encontrarán otros tipos de cationes estabilizados por resonancia en el espectro de masas de los éteres, aminas y compuestos carbonílicos, cuando se estudie la química de estos grupos funcionales.

PROBLEMA 12.10

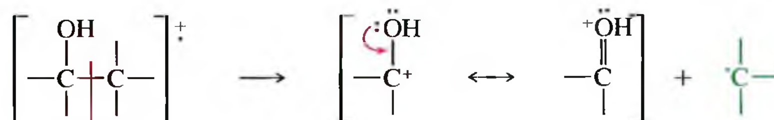
La hidrogenación catalítica de un compuesto X da lugar a 2,6-dimetiloctano como único producto. El espectro de masas del compuesto X muestra un ión molecular a $m/z = 140$ y picos importantes a $m/z = 57$ y $m/z = 83$. Sugiera una estructura para el compuesto X y justifique la respuesta.

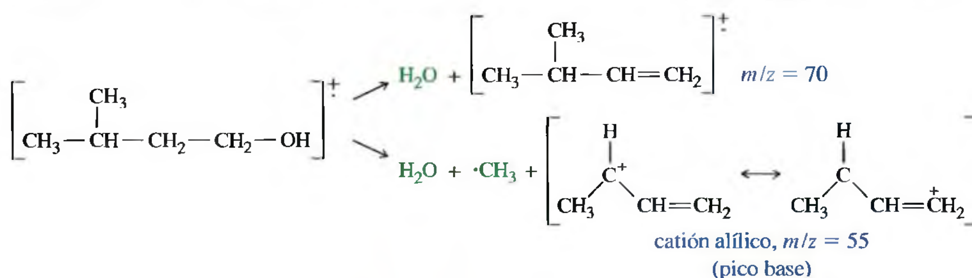
12.15C Fragmentación con separación de una molécula pequeña. Espectro de masas de los alcoholes

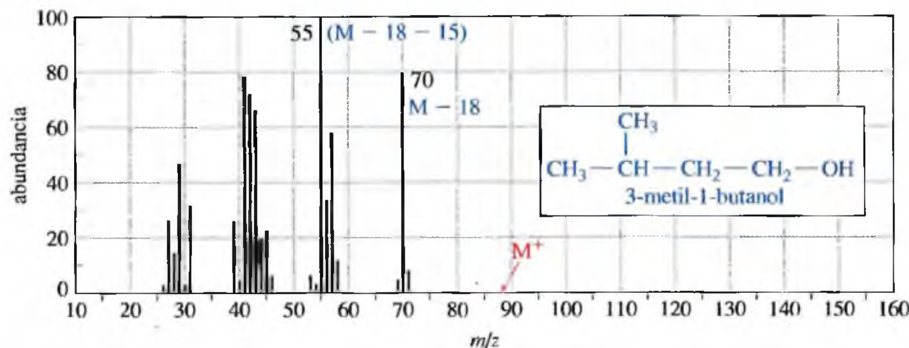
Los picos del espectro de masas con frecuencia corresponden a pérdidas de moléculas pequeñas y estables. La pérdida de una molécula pequeña generalmente está indicada por un pico con un número de masa par, correspondiendo a la pérdida de un número de masa par. Un catión-radical puede perder agua (18), CO (28), CO_2 (44), e incluso eteno (28) u otros alquenos. El ejemplo más común es la pérdida de agua en los alcoholes, lo que se produce con tanta rapidez, que el ión molecular suele ser débil o estar ausente; sin embargo, el pico correspondiente a la pérdida de agua (pico M − 18) generalmente es intenso.

El espectro de masas del 3-metil-1-butanol (Figura 12.21) muestra una pérdida favorable de agua. El pico a $m/z = 70$, que parece ser debido al ión molecular, es el pico intenso M − 18. El ión molecular ($m/z = 88$) no se observa ya que pierde agua muy rápidamente. El pico base a $m/z = 55$ corresponde a la pérdida de agua y de un grupo metilo.

Además de la pérdida de agua, los alcoholes se suelen fragmentar próximos al átomo de carbono carbinol para dar lugar a un carbocatión estabilizado por resonancia.







◀ **Figura 12.21**
Espectro de masas del 3-metil-1-butanol. El pico intenso a $m/z = 70$ es el pico M − 18, correspondiente a la pérdida de agua. El ión molecular no es visible porque pierde agua muy fácilmente.

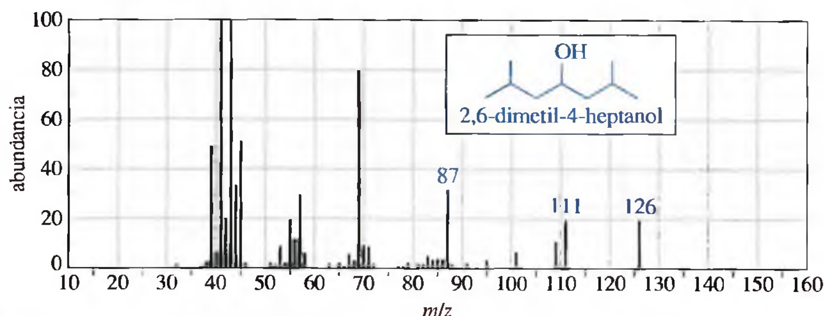
Esta forma de *ruptura en alfa* es muy acusada en el espectro del 2,6-dimetil-1,4-heptanol, representada en el Problema 12.11.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

En general, se ha de ser capaz de proponer una fragmentación favorable para dos o tres de los picos más intensos del espectro. Además, el espectro debería contener picos intensos correspondientes a las fragmentaciones más favorables de la estructura propuesta; sin embargo, no se ha de esperar encontrar todos los picos, correspondientes a todas las posibles fragmentaciones teóricas.

PROBLEMA 12.11

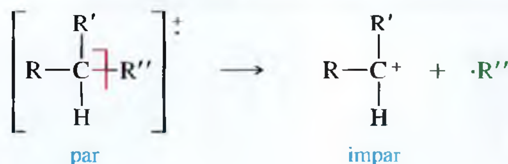
Explique a qué fragmentos corresponden los picos a m/z = 87, 111 y 126 del espectro de masas del 2,6-dimetil-1,4-heptanol.



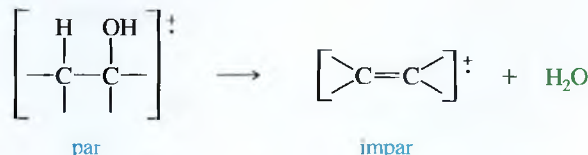
RESUMEN Modelos comunes de fragmentación de masas

Con este resumen se proporciona una referencia rápida para las formas de fragmentación más comunes de los grupos funcionales. Algunos de estos grupos funcionales se discutirán en capítulos posteriores, pero se incluyen aquí como una tabla de referencia que pueda ser utilizada a lo largo del curso.

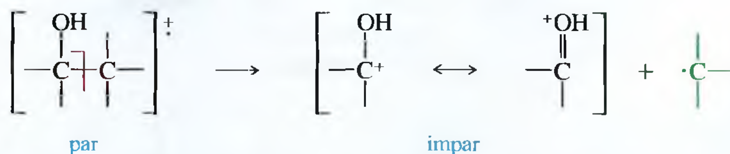
1. *Alcanos:* ruptura para dar lugar a los carbocationes más estables (Sección 12.15A)



2. *Alcoholes:* pérdida de agua (Sección 12.15C)



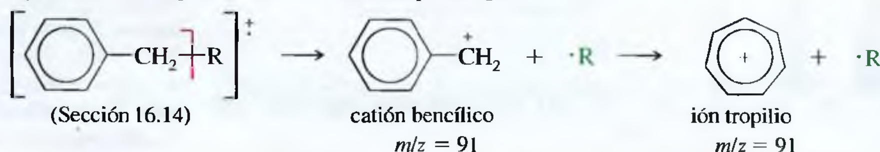
o ruptura α (Sección 12.15C)



3. *Alquenos y compuestos aromáticos:* ruptura para dar lugar a carbocationes alílicos y bencílicos



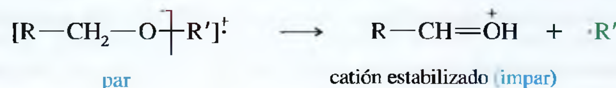
(Las fragmentaciones siguientes se tratarán en capítulos posteriores.)



4. *Aminas:* ruptura α para dar lugar a cationes estabilizados (Sección 19.9)

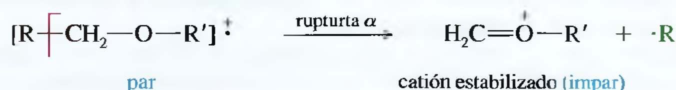


5. *Éteres:* pérdida de un grupo alquilo (Sección 14.4)





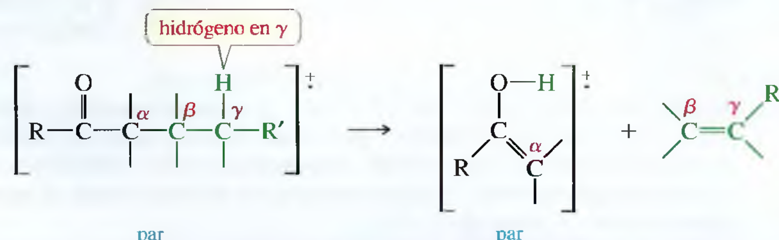
o ruptura α



6. *Cetonas y aldehídos:* pérdidas de grupos alquilo para dar lugar a iones acilio (Sección 18.5)

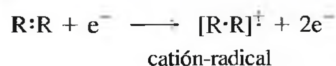


El reordenamiento de McLafferty facilita la fragmentación de cetonas, con hidrógenos en posición γ, para dar alquenos como fragmentos (Sección 18.5)



Glosario del Capítulo 12

Catión-radical Ión cargado positivamente con un electrón no apareado. Generalmente se forma por la ionización debida al impacto de electrones, de forma que por cada electrón incidente se desprenden dos electrones. (p. 520)



$$\mathrm{R{:}R} + e^- \longrightarrow [\mathrm{R{\cdot}R}]^{\dot{+}} + 2e^-$$

catión-radical

Dobles enlaces conjugados Dobles enlaces que están alternando con enlaces sencillos, por lo que sus orbitales pi enlazantes se pueden solapar unos con otros. (p. 499)

Espectro de infrarrojo Gráfico de energía infrarroja absorbida por una muestra. La energía se representa como una función de la frecuencia ($\bar{\nu}$, expresada en forma de número de onda, cm^{-1}) o de la longitud de onda (λ, expresada en μm). (p. 498)

Espectro de masas Gráfico producido por el espectrómetro de masas que representa las masas en el eje x y su abundancia en el eje y. (p. 521)

m/z (antes m/e): relación masa-carga de un ión. La mayoría de los iones tienen una carga de +1, por lo que m/z representa sus masas.

Espectro electromagnético Intervalo de todas las frecuencias electromagnéticas posibles, desde cero hasta infinito. En la práctica este intervalo va desde las ondas de radio hasta los rayos gamma. (p. 491)

Espectrofotómetro de infrarrojo Aparato que mide la absorción de la luz infrarroja por un compuesto (expresada en forma de frecuencia o de longitud de onda). (p. 496)

Espectrofotómetro de infrarrojo de transformada de Fourier (FT-IR) La luz infrarroja pasa a través de la muestra y a través de un interferómetro de exploración, para dar lugar a un modelo de interferencias (interferograma). El interferograma se digitaliza y se calcula el espectro de transformada de Fourier. (p. 497)
Espectrómetro de masas Aparato que ioniza las moléculas, selecciona los iones de acuerdo con sus masas y calcula la abundancia relativa de los iones de cada masa. (p. 519)
Espectrómetro de masas de alta resolución Espectrómetro de masas que puede medir masas con mucha exactitud, generalmente 1 parte por 20 000. Esta alta exactitud permite calcular las fórmulas moleculares a partir de las masas atómicas de los elementos. (p. 522)
Espectroscopía de absorción Medida de la cantidad de luz absorbida por un compuesto en función de la longitud de onda. (p. 490)
Fotón Partícula, sin masa, de energía electromagnética. (p. 491)
Fragmentación Ruptura de un ión molecular como resultado de la ionización en un espectrómetro de masas. (p. 520)
Frecuencia (ν) Número de ciclos de onda completos que pasan a través de un punto fijo en un segundo, o número de inversiones del campo electromagnético por segundo. (p. 491)
Fuente (fuente de iones) Parte de un espectrómetro de masas donde se ioniza la muestra y, como consecuencia, se fragmenta. (p. 520)
Interferómetro Parte de un espectrofotómetro FT-IR que mide la cantidad de luz. El haz de luz se divide en dos partes: una parte es reflejada por el espejo estacionario y la otra por el espejo móvil; a continuación, se recombinan, por lo que dan lugar a un modelo de interferencias conocido como «interferograma». El espectro se obtiene a partir de la transformada de Fourier del interferograma. (p. 497)
Ión molecular, M^+ (ión parental) En espectrometría de masas, ión con la misma masa que la masa molecular del compuesto original. ión que no ha sufrido fragmentación. (p. 520)
  Pico M + 1: pico isotópico que es una unidad de masa superior al pico del ión de mayor masa molecular. (p. 523)
  Pico M + 2: pico isotópico que es dos unidades de masa superior al pico del ión de mayor masa molecular. (p. 523)
Longitud de onda (λ) Distancia entre dos vientres (o dos valles) de una onda. (p. 491)
Número de onda ($\bar{\nu}$) Número de longitudes de onda que hay en un centímetro (la unidad es el cm^{-1}). Es proporcional a la frecuencia. El producto del número de onda (en cm^{-1}) y la longitud de onda (en mm) es 10 000. (p. 492)
Pico base Pico más intenso de un espectro de masas. (p. 521)
Región de la huella dactilar Parte del espectro de infrarrojo entre 600 y 1 400 cm^{-1}, donde se producen muchas vibraciones complejas. Su nombre se debe a que no hay dos compuestos diferentes (excepto los enantiómeros) que tengan exactamente las mismas absorciones en esta región. (p. 494)
Vibración activa en el IR Vibración que cambia el momento dipolar de la molécula y, por tanto, puede absorber luz infrarroja. (p. 495)
Vibración inactiva en el IR Vibración que no cambia el momento dipolar de la molécula y, por tanto, no absorbe luz infrarroja. (p. 495)

Pautas esenciales para resolver los problemas del Capítulo 12

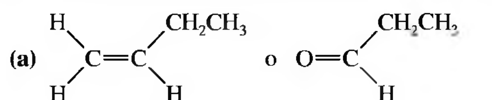
1. Dado un espectro de IR, identificar los picos característicos.
2. Explicar por qué algunos picos característicos generalmente son fuertes o débiles, y por qué algunos pueden estar ausentes.
3. Predecir las frecuencias de tensión de los grupos funcionales.
4. A partir del espectro de IR, identificar los grupos funcionales.
5. A partir de las absorciones en el espectro de IR, identificar los enlaces C=O tensionados y conjugados, y los enlaces C=C aromáticos y conjugados.
6. A partir del espectro de masas, determinar las masas moleculares.
7. Cuando sea posible, utilizar el espectro de masas para reconocer la presencia de átomos de Br, Cl, I, N y S.
8. Predecir los iones mayoritarios de la fragmentación de alcanos, alquenos y alcoholes.
9. Utilizar las fragmentaciones obtenidas para determinar si la estructura propuesta es coherente con el espectro de masas.

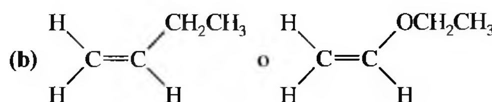
Problemas

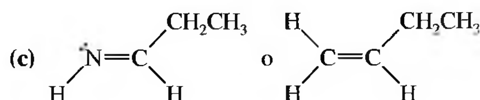
12.12 Defina y ponga un ejemplo de cada uno de los siguientes términos:
(a) región de la huella dactilar **(b)** vibración activa en IR **(c)** vibración inactiva en IR
(d) longitud de onda **(e)** dobles enlaces conjugados **(f)** catión-radical
(g) pico base **(h)** número de onda **(i)** ión molecular

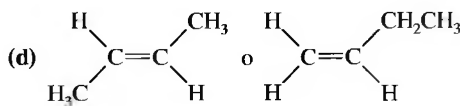
12.13 Convierta las siguientes longitudes de onda del infrarrojo a cm^{-1}.
(a) 6.24 μm, característica de C=C aromático. **(b)** 3.38 μm, característica de C—H saturado.
(c) 5.85 μm, característica de carbonilo de una cetona. **(d)** 5.75 μm, característica de carbonilo de éster.
(e) 4.52 μm, característica de nitrilo. **(f)** 3.03 μm, característica de alcohol, O—H.

12.14 Todos los compuestos siguientes absorben radiación infrarroja entre 160 y 1 800 cm^{-1}. En cada caso:
(1) Explique qué enlaces absorben en esta región.
(2) Prediga las frecuencias de absorción aproximadas.
(3) Prediga qué compuesto de cada par absorbe más fuertemente en esta región.

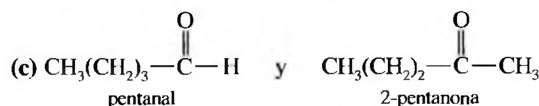


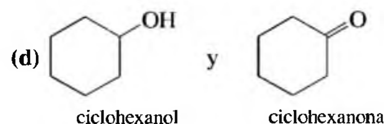


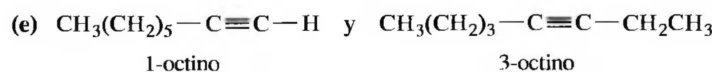




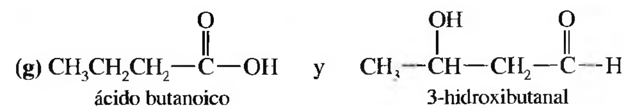
12.15 Describa las frecuencias de absorción características, en la región del infrarrojo, que permitirían distinguir los siguientes pares de compuestos:
(a) 2,3-dimetil-2-buteno y 2,3-dimetil-1-buteno.
(b) 1,3-ciclohexadieno y 1,4-ciclohexadieno.

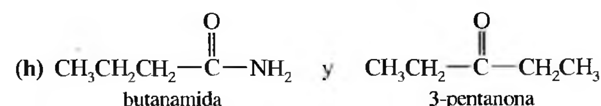




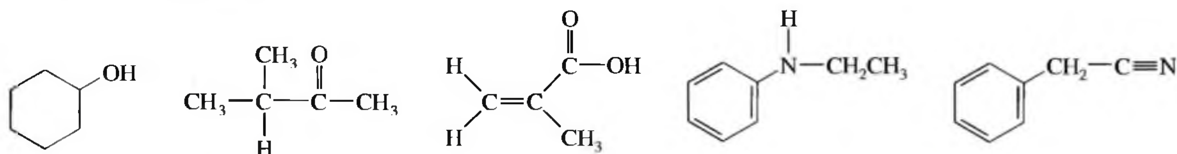


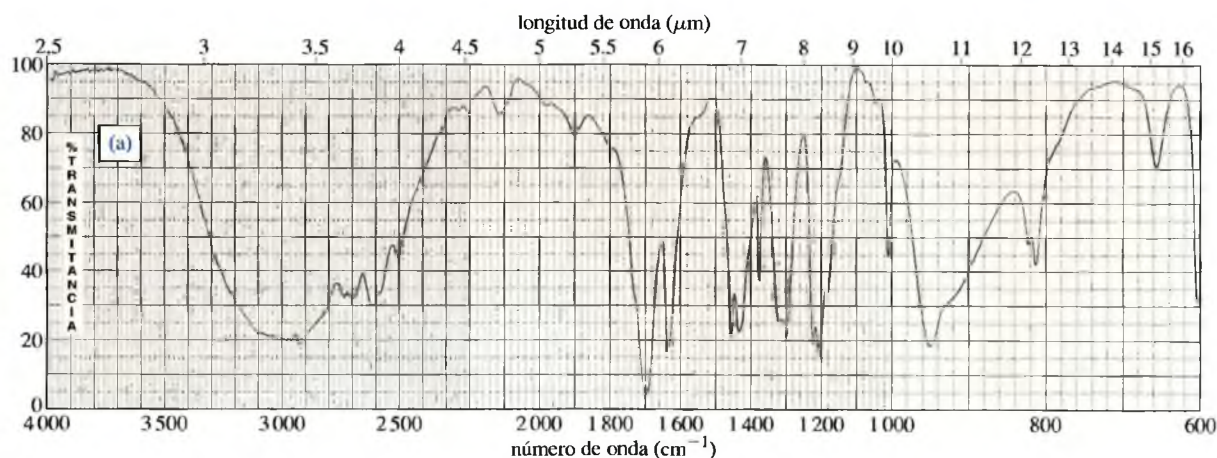
(f) ciclohexanol y ciclohexeno

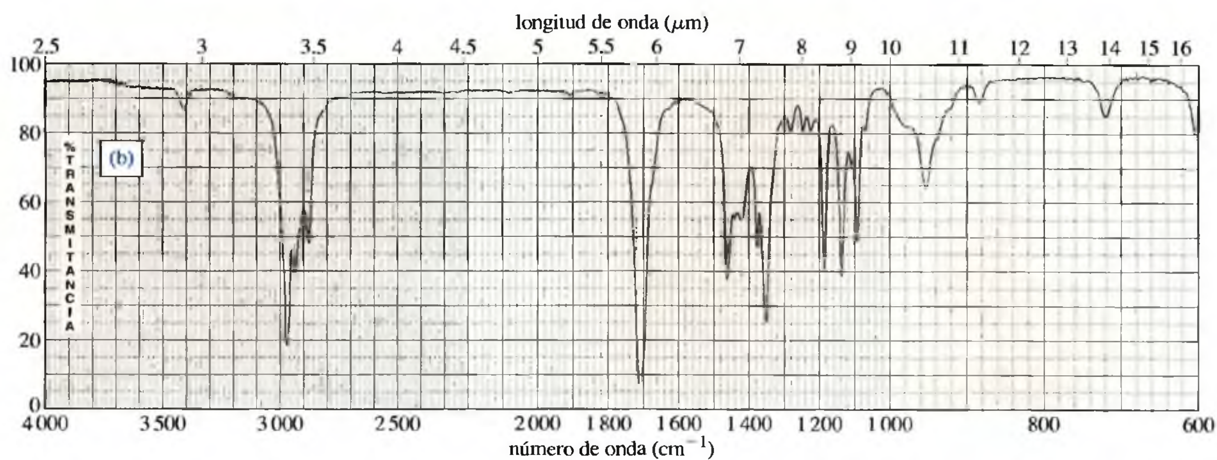


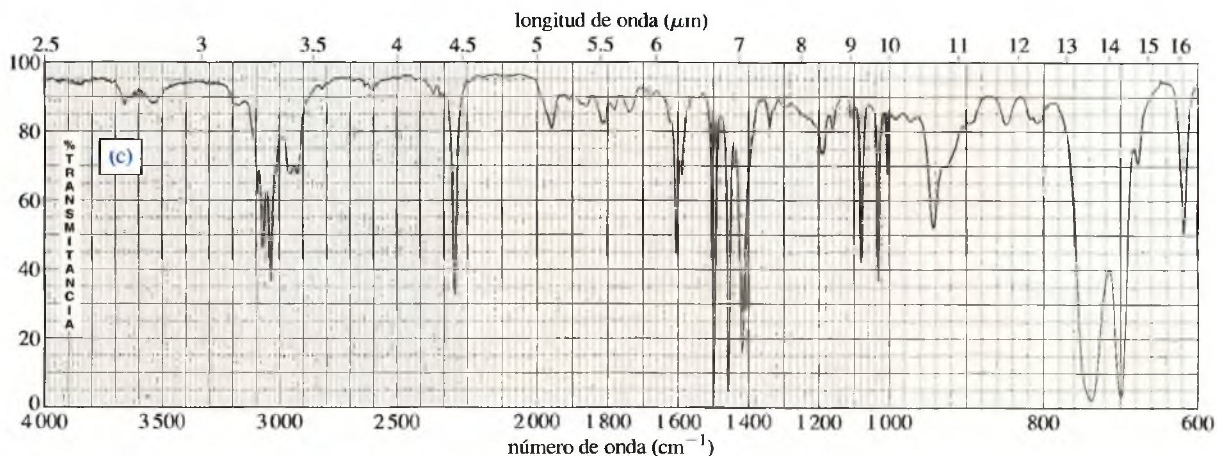


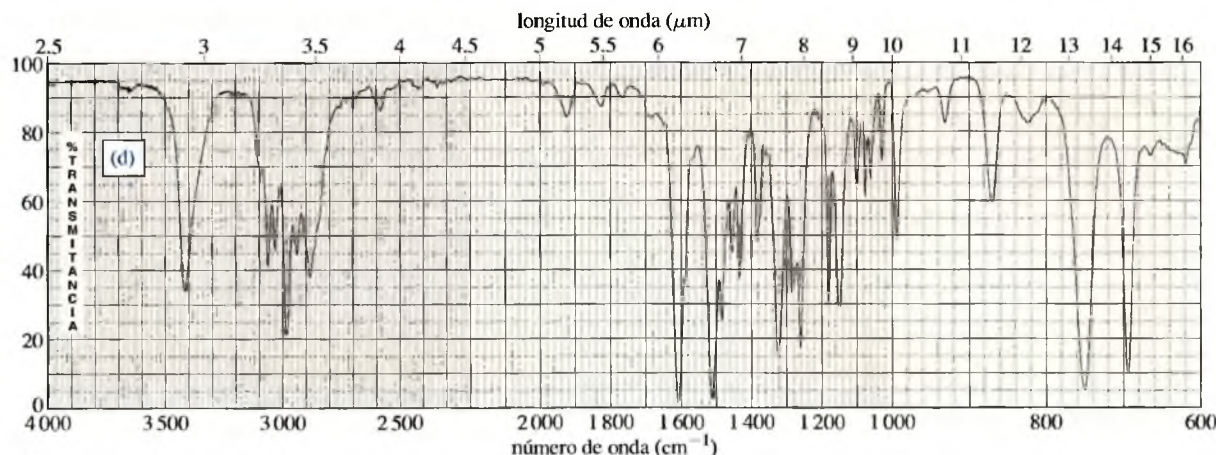
12.16 A continuación se muestran cuatro espectros infrarrojos que corresponden a cuatro de los compuestos siguientes. Determine la estructura que corresponde a cada espectro y explique qué correspondencia hay entre los picos y la estructura elegida.









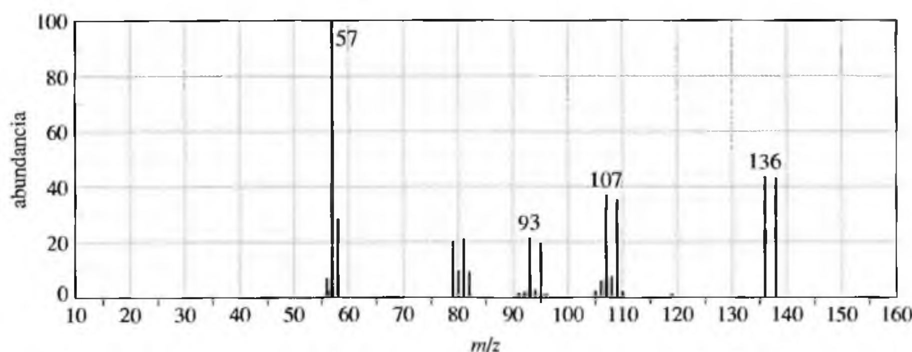


12.17 Prediga las masas y las estructuras de los fragmentos más abundantes que se observan en el espectro de masas de los siguientes compuestos:
(a) 2-metilpentano **(b)** 3-metol-2-hexeno **(c)** 4-metil-2-pentanol

12.18 Proponga las reacciones de fragmentación lógicas para que se produzcan los iones siguientes, observados en los espectros de masas.
(a) *n*-octano: 114, 85, 71, 57 **(b)** metilciclohexano: 98, 83
(c) 2-metil-2-penteno: 84, 69 **(d)** 1-pentanol: 70, 55, 41, 31

12.19 Un experimento bastante frecuente en el laboratorio es la deshidratación de ciclohexanol a ciclohexano.
(a) Explique cómo se podría saber, a partir del espectro de IR, si el producto es ciclohexeno puro o una mezcla de ciclohexeno y ciclohexanol. Diga las frecuencias aproximadas de los picos que distinguen un compuesto de otro.
(b) Explique por qué la espectrometría de masas no sería una buena técnica para distinguir el ciclohexeno del ciclohexanol.

12.20 (Historia real.) Mientras organizaba el material de laboratorio de los alumnos, un profesor de química nuevo encontró una botella de dos litros que contenía un líquido turbio (pe = 100-105°C) con la única anotación de «Prep. Estudiante». El profesor realizó un espectro de masas de este líquido, representado a continuación, y tan pronto como vio el espectro (sin comprobar los números de masa) dijo: «sé que es esto».
(a) ¿De qué compuesto se trata? ¿Podría haber alguna incertidumbre acerca de la estructura?
(b) Sugiera estructuras para los fragmentos a 136, 107 y 93. ¿Por qué el pico base (a m/z = 57) es tan grande?



***12.21** Un enlace C—D (carbono-deuterio) es electrónicamente muy parecido al enlace C—H y tiene una rigidez parecida, medida por la *constante de tensión, k*; sin embargo, el átomo de deuterio tiene el doble de masa que el átomo de hidrógeno.
(a) La frecuencia de absorción de infrarrojo es proporcional a $\sqrt{k/m}$. Utilice esta relación para calcular la frecuencia de absorción de IR de un enlace C—D.
(b) Un químico disuelve una muestra en deuterocloroformo ($CDCl_3$) y, a continuación, decide hacer el espectro de IR, evaporando la mayor parte de $CDCl_3$. ¿Qué bandas *aparecerán* en el espectro de IR debido a las impurezas de $CDCl_3$?

***12.22** El espectro de masas de *n*-octano presenta un pico de ión molecular (m/z = 114) prominente. También hay un pico largo a m/z = 57, pero no es el pico base. El espectro de masas del 3,4-dimetilhexano presenta un ión molecular más pequeño y el pico de masa 57 es el pico base. Explique estos hechos sobre la abundancia de los iones moleculares y los iones de masa 57, y prediga las intensidades de los picos de masas 57 y 114 en el espectro del 2,2,3,3-tetrametilbutano.

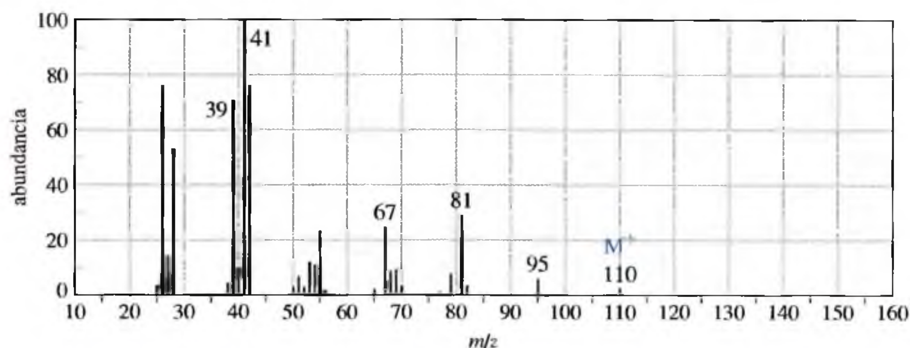
12.23 A continuación se muestran los espectros de masas y de infrarrojo de un hidrocarburo desconocido, de olor desagradable.

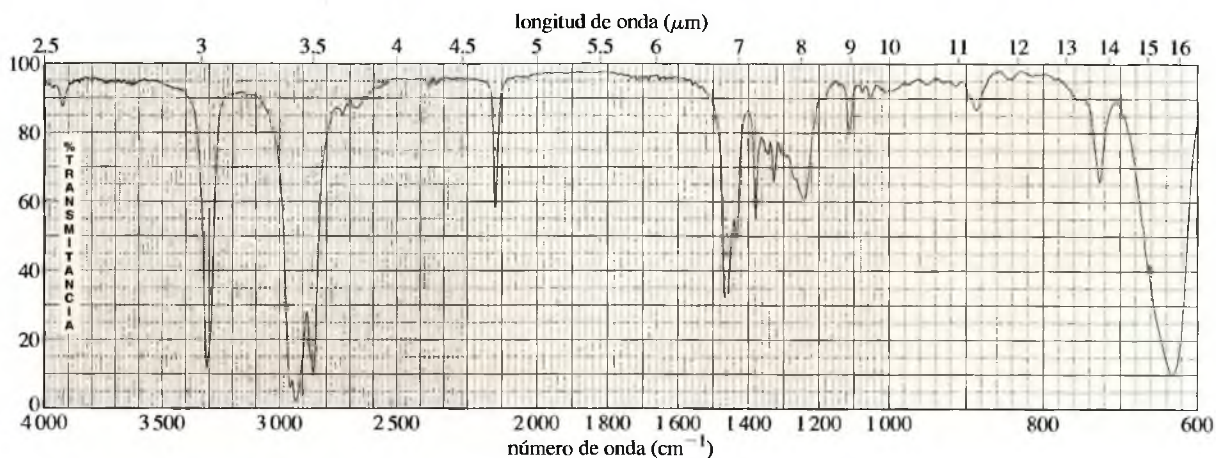
(a) Utilice el espectro de masas para proponer la fórmula molecular. ¿Cuántos elementos de insaturación hay?

(b) Utilice el espectro de IR para determinar los grupos funcionales, en el caso de que los haya.

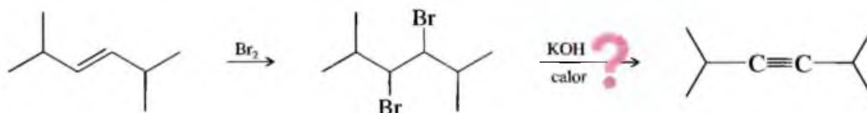
(c) Proponga una o más estructuras para este compuesto. ¿Qué partes de la estructura son inciertas? Si se supiera que la hidrogenación del compuesto da lugar a *n*-octano, ¿la estructura seguiría siendo incierta?

(d) Proponga estructuras para los fragmentos mayoritarios del espectro de masas a 39, 67, 81 y 95. Explique por qué el pico base es tan intenso.



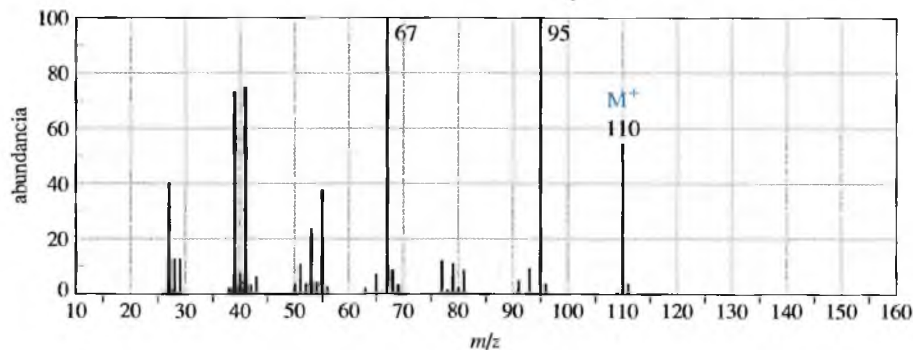


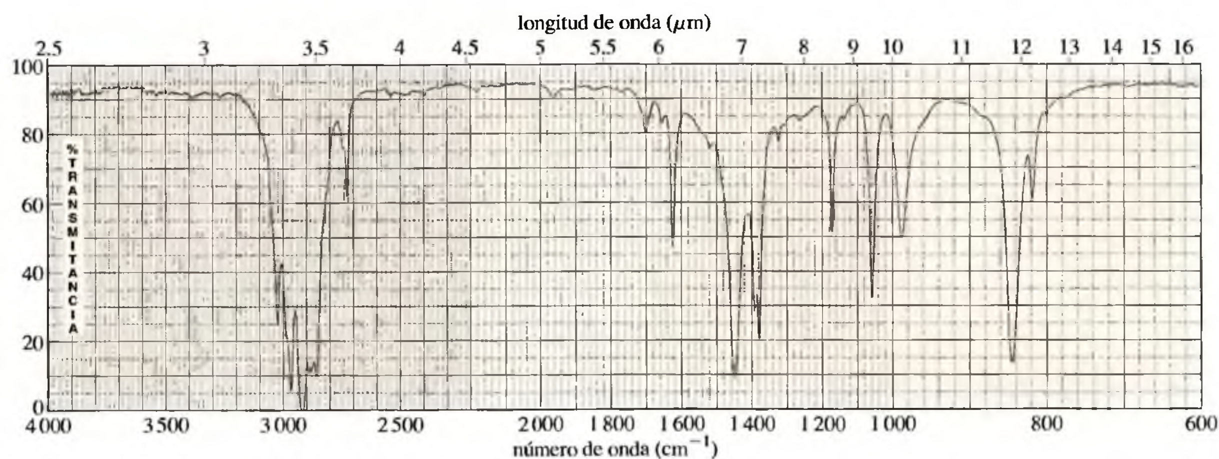
***12.24** En el Capítulo 9 se explicó una síntesis de alquinos a partir de una doble deshidrohalogenación de dihaluros. Un estudiante intentó transformar 2,5-dimetil-3-hexeno en 2,5-dimetil-3-hexino añadiendo bromo al doble enlace y, a continuación, haciendo una doble eliminación. Debajo se muestra el espectro de infrarrojo y de masas de los productos mayoritarios.



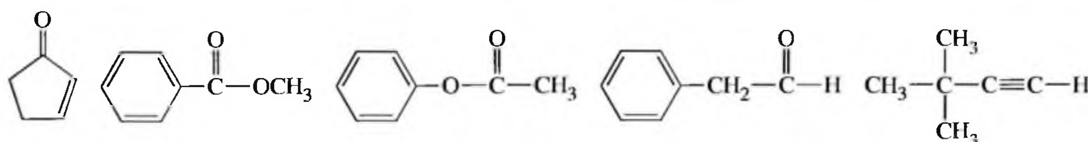
(a) ¿El espectro confirma el producto esperado? Si no es así, ¿de qué producto se trata?

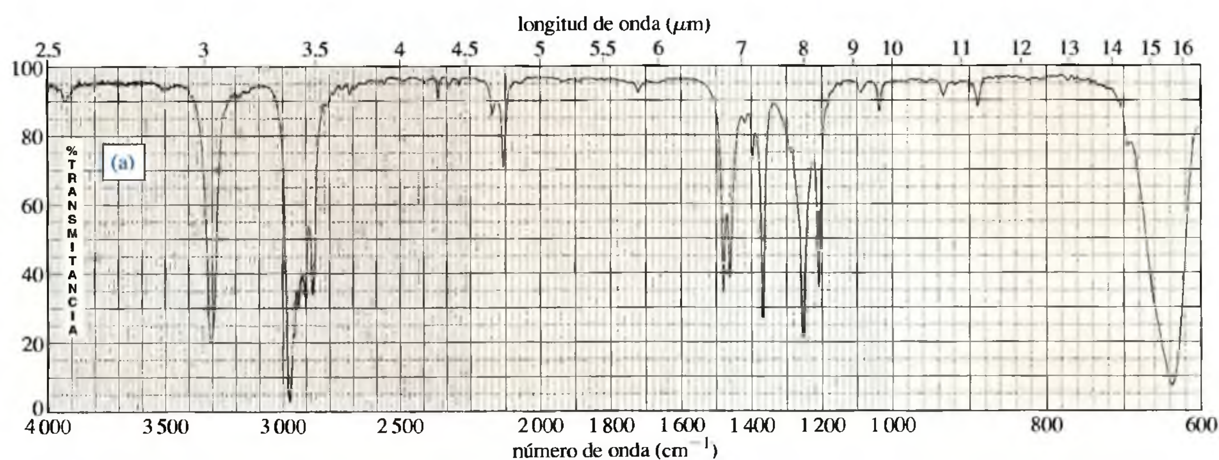
(b) Dé una explicación de los picos más importantes del espectro de IR.

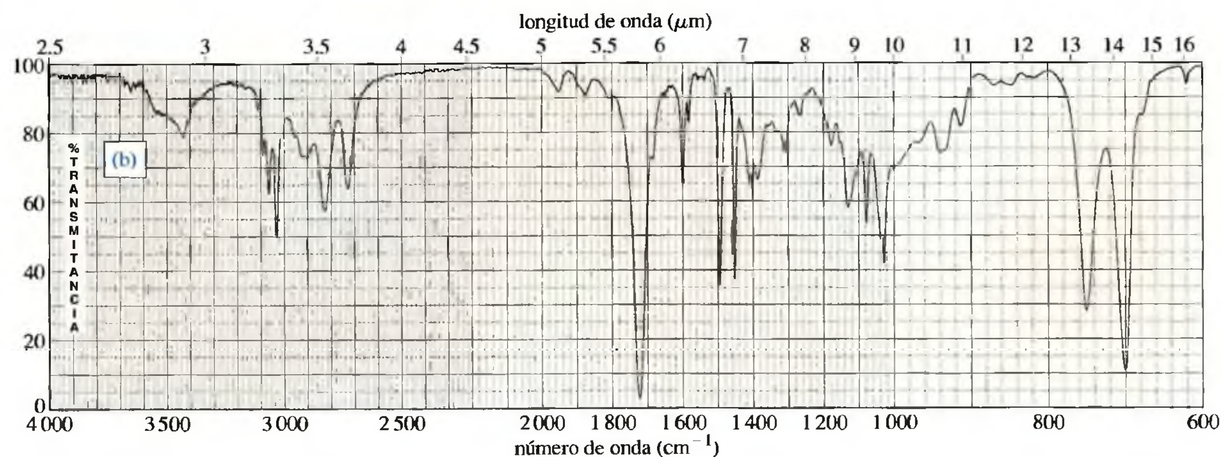


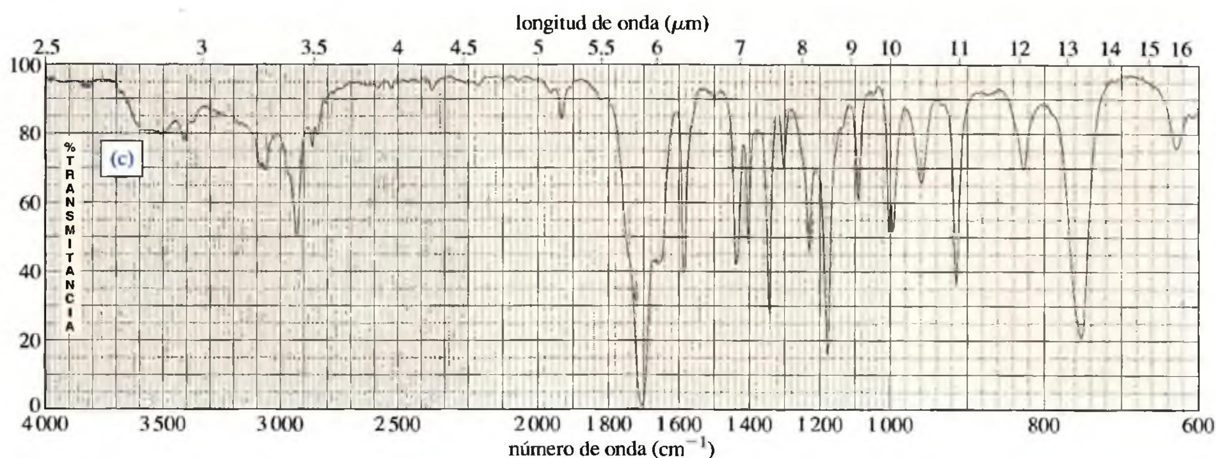


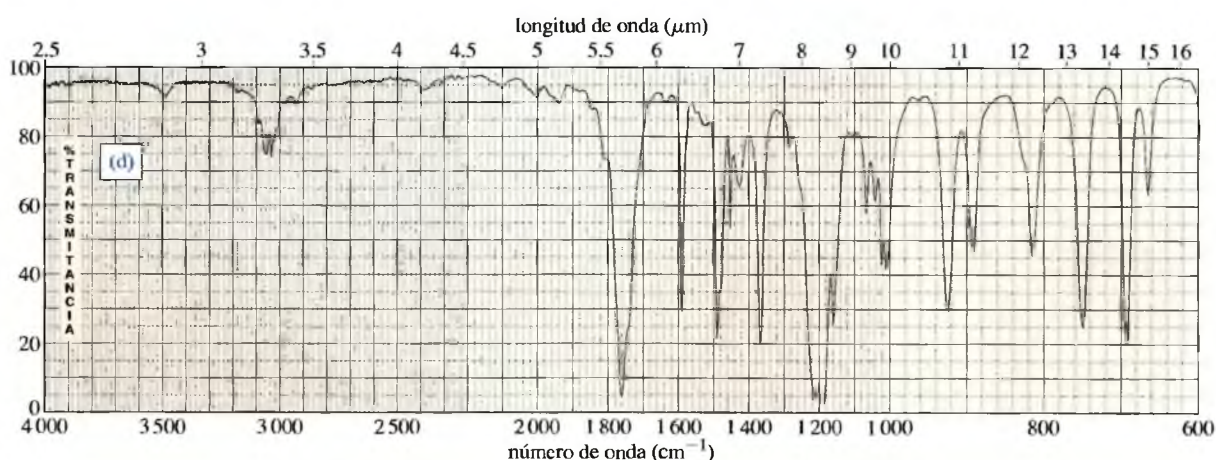
12.25 A continuación se muestran cuatro espectros de IR, que corresponden a cuatro de los siguientes compuestos. Para cada espectro, determine la estructura y explique la correspondencia que hay entre los picos y la estructura que se ha elegido.







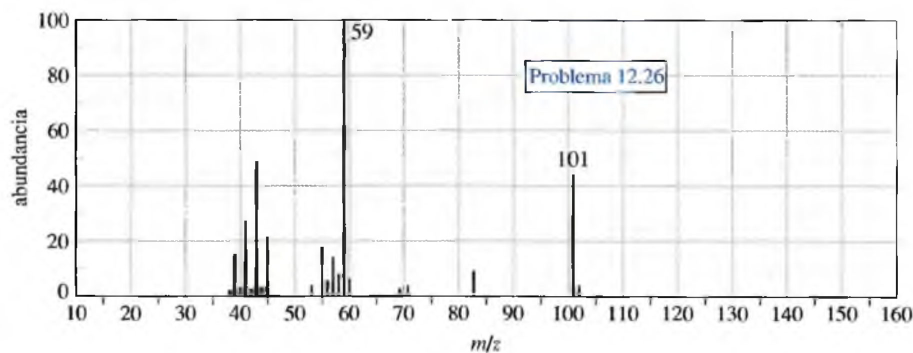




12.26 Un estudiante añadió 1-bromobutano a un recipiente que contenía éter anhidro y virutas de magnesio. Se produjo una reacción exotérmica y el éter hirvió vigorosamente durante varios minutos. A continuación el estudiante añadió acetona a la mezcla de reacción y el éter hirvió incluso más vigorosamente. Añadió ácido diluido a la mezcla y separó las fases. Evaporó la fase del éter y destiló un líquido que hervía a 143°C. El análisis por CG-EM del destilado mostró que había un producto mayoritario con muy pocas impurezas. Debajo se muestra el espectro de masas del producto mayoritario.

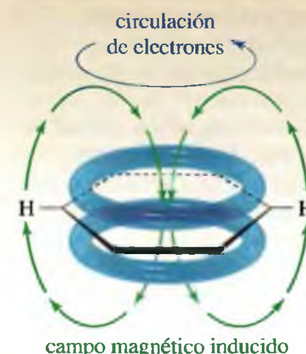
(a) Represente las reacciones que se producen y el producto que se ha formado.

(b) Explique por qué el ión molecular es visible o no en el espectro de masas, y diga qué iones probablemente sean los responsables de los picos intensos a m/z = 59 y 101.



CAPÍTULO 13

Espectroscopía de resonancia magnética nuclear



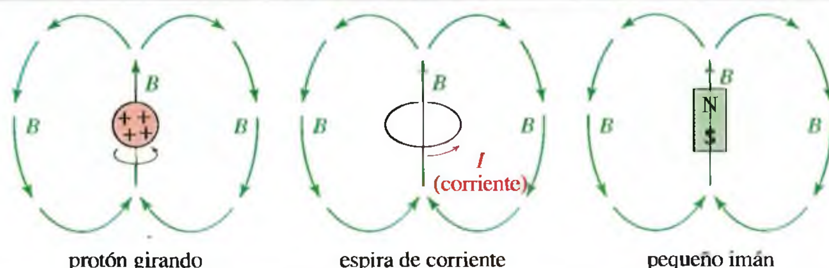
13.1 Introducción

La **espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN)** es la herramienta más poderosa de la que se dispone para la determinación de una estructura orgánica. Al igual que en la espectroscopía de IR, en la RMN se puede utilizar una pequeña cantidad de muestra y, además, la muestra no es destruida. El espectro de RMN proporciona una gran cantidad de información sobre la estructura del compuesto. Algunas estructuras se pueden determinar a partir del espectro de RMN, sin embargo, lo más frecuente es que para determinar las estructuras de las moléculas orgánicas, el espectro de RMN se utilice conjuntamente con otros tipos de espectroscopía y con análisis químicos.

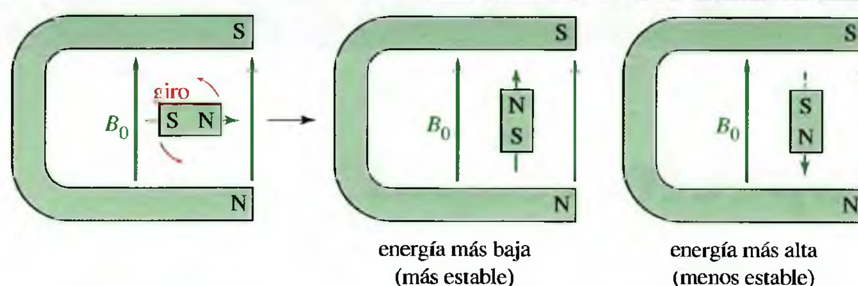
La RMN se utiliza para estudiar una amplia variedad de núcleos, como ^{1}H, ^{13}C, ^{15}N, ^{19}F y ^{31}P. Para los químicos orgánicos la RMN más útil es la de protón (^{1}H) y la de carbono-13 (^{13}C), ya que el carbono y el hidrógeno son los componentes mayoritarios de las moléculas orgánicas. Al principio, la RMN se utilizaba para estudiar los protones (núcleos de los átomos de hidrógeno), por lo que los espectrómetros más comunes eran los de resonancia magnética de protón (^{1}H-RMN). A menos que el núcleo se especifique, cuando se habla de «resonancia magnética nuclear» se está hablando habitualmente de «resonancia magnética de protón». En este capítulo se comenzará estudiando la resonancia magnética de protón y se concluirá hablando de la ^{13}C-RMN.

13.2 Teoría de la resonancia magnética nuclear

Un núcleo con un número atómico o un número de masa impar tiene un *espín nuclear* que puede ser observado por un espectrómetro de RMN. Un protón es el núcleo más sencillo y como su número atómico es 1, esto implica que tiene espín. Se puede visualizar un protón girando como si fuera una esfera de carga positiva rotando sobre su eje (Figura 13.1). Este movimiento giratorio de la carga del protón, se comporta como una corriente eléctrica en una espira de alambre y genera un campo magnético (simbolizado por *B*) que se conoce como **momento magnético**, semejante a un minúsculo imán.

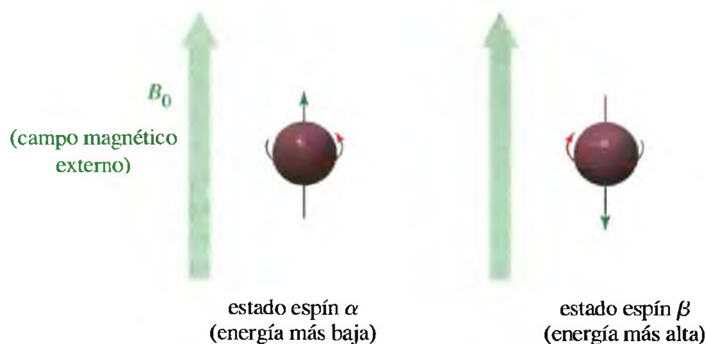


◀ **Figura 13.1**
Un protón girando genera un campo magnético, conocido como su momento magnético. Este campo magnético (*B*) se asemeja al de una barra magnética pequeña.

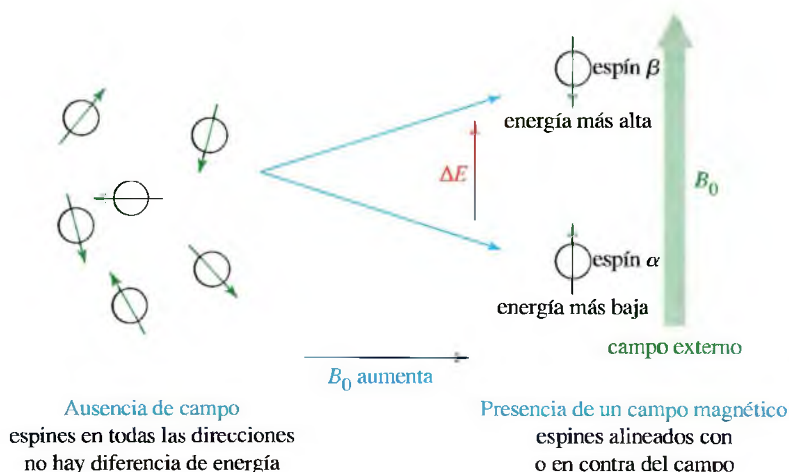


▶ Figura 13.2
Un campo magnético externo (B_0) ejerce una fuerza sobre una pequeña barra magnética, girándola para que se alinee con el campo externo. La disposición de la barra magnética alineada *en el sentido* del campo externo tiene energía más baja que cuando se alinea *en sentido* contrario al campo B_0.

Cuando una barra magnética o imán se coloca dentro de un campo magnético externo B_0 (Figura 13.2), ésta gira para alinearse en el sentido del campo magnético (estado de energía más bajo que el correspondiente a una orientación en sentido contrario al campo externo). Este mismo efecto se produce cuando se coloca un protón en un campo magnético externo (B_0), como se representa debajo. Según la mecánica cuántica se requiere que el momento magnético del protón se alinee, bien *en el mismo sentido* del campo magnético externo o *en sentido contrario* al campo. Al estado de energía más bajo con el protón alineado con el campo se le conoce como *estado de espín alfa* (espín α). Al estado de energía más alto con el protón alineado en contra del campo magnético externo se le conoce como *estado de espín beta* (espín β).



En ausencia de un campo magnético externo, los momentos magnéticos de protón están orientados al azar. Cuando se aplica un campo magnético externo, cada protón de la muestra adquiere el estado α o el estado β. Como el estado de espín α es más bajo en energía, hay más espines α que espines β.

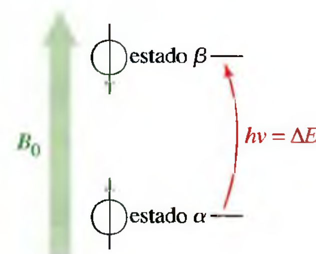


En un campo magnético intenso, la diferencia de energía entre los dos estados de espín es mayor que en un campo más débil. De hecho, la diferencia de energía es proporcional a la intensidad del campo magnético, como queda reflejado en las ecuaciones siguientes:

$$\Delta E = \gamma \frac{h}{2\pi} B_0, \text{ donde } \Delta E = \text{diferencia de energía entre los estados } \alpha \text{ y } \beta$$
$$h = \text{constante de Planck}$$
$$B_0 = \text{intensidad del campo magnético externo}$$
$$\gamma = \text{relación giromagnética: } 26\,753 \text{ s}^{-1} \text{ gauss}^{-1} \text{ para un protón}$$

La **relación giromagnética (γ)** es una constante que depende del momento magnético del núcleo que se estudia. Los campos magnéticos se miden en gauss; por ejemplo, la intensidad del campo magnético de la Tierra es de aproximadamente 0.57 gauss. En el nuevo SI de unidades, la unidad es el tesla (T). Un tesla equivale a 10 000 gauss.

La diferencia de energía entre dos estados de espín de un protón es pequeña. Para un campo magnético externo intenso de 25 000 gauss (2,5 T), esta diferencia de energía es sólo de aproximadamente 10^{-5} kcal/mol (4×10^{-5} kJ/mol). Incluso esta pequeña cantidad de energía se puede detectar por RMN. Cuando interacciona un protón con un fotón con la cantidad de energía electromagnética apropiada, el espín del protón puede cambiar de α a β o de β a α. Un núcleo alineado con el campo puede absorber la energía necesaria para sufrir un salto de nivel energético y pasar a estar alineado en contra del campo.



▲ Figura 13.3
Un núcleo está «en resonancia» cuando es irradiado con fotones de radiofrecuencia que tienen la misma energía que la diferencia de energía que hay entre los estados de espín. En estas condiciones, un protón en el estado de espín α puede absorber un fotón y adquirir el estado de espín β.

Cuando un núcleo está sometido a la combinación correcta de campo magnético y radiación electromagnética para producir el cambio en el espín, se dice que está **«en resonancia»** (Figura 13.3) y la energía que absorbe es detectada por el espectrómetro de RMN. Éste es el origen del término «resonancia magnética nuclear».

La energía de un fotón viene dada por $E = h\nu$, indicando que la energía E es proporcional a ν, la frecuencia de onda electromagnética. Se puede combinar esta ecuación con la ecuación que da la diferencia de energía entre los estados de espín:

$$\Delta E = h\nu = \gamma \frac{h}{2\pi} B_0$$

Si se despeja ν, se ve que la frecuencia de resonancia ν es proporcional al campo magnético aplicado (B_0) y a la relación giromagnética (γ):

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \gamma B_0$$

Para un protón $\gamma = 26\,753 \text{ s}^{-1} \text{ gauss}^{-1}$ y:

$$\nu = \frac{(26\,753 \text{ s}^{-1} \text{ gauss}^{-1})}{2\pi} \times B_0 = (4257.8 \text{ s}^{-1} \text{ gauss}^{-1}) \times B_0$$

Para los campos magnéticos que normalmente se suelen utilizar, las frecuencias de resonancia del protón se encuentran en la región de radiofrecuencias del espectro electromagnético. Los espectrómetros de RMN suelen incorporar imanes muy poderosos, de forma que ΔE sea lo mayor posible y que sea fácilmente detectable. La radiofrecuencia que se necesita para la resonancia se calcula en base a la intensidad del campo externo con el que se trabaja. En el pasado, la frecuencia de los espectrómetros solía ser de 60 MHz (megahertzios; 1 millón de ciclos por segundo), que corresponde a un campo magnético de 14 092 gauss. Los espectrómetros de resolución más alta generalmente operan a frecuencias entre 100 y 300 MHz[1], que corresponden a campos desde 23 486 a 70 459 gauss.

[1] *Nota de los traductores:* hoy en día existen en el mercado espectrómetros de campo alto de frecuencias superiores a las mencionadas en el texto: 400, 500, 600, 800 y 900 MHz. Actualmente están en fase experimental espectrómetros que trabajan a 1 GHz.

PROBLEMA RESUELTO 13.1

Calcule los campos magnéticos que corresponden a las frecuencias de resonancia de protón de 60 MHz y 300 MHz.

SOLUCIÓN

Se sustituye en la ecuación $\nu = (1/2\pi)\gamma B_0$.

$$60\text{ MHz} = 60 \times 10^6\text{ s}^{-1} = (4257.8\text{ s}^{-1}\text{ gauss}^{-1}) \times B_0$$

$$B_0 = 14\,092\text{ gauss } (1.4092\text{ tesla})$$

$$300\text{ MHz} = 300 \times 10^6\text{ s}^{-1} = (4257.8\text{ s}^{-1}\text{ gauss}^{-1}) \times B_0$$

$$B_0 = 70\,459\text{ gauss } (7.0459\text{ tesla})$$

13.3 Apantallamiento magnético por parte de los electrones

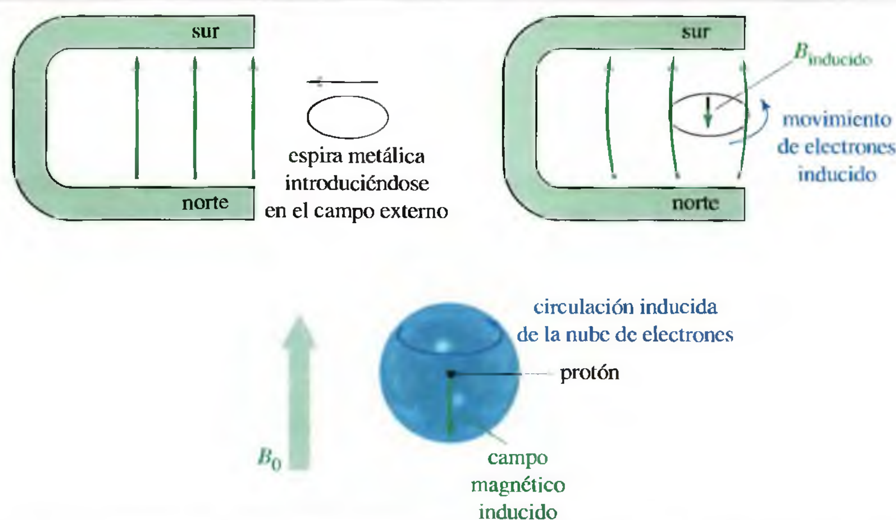
Hasta ahora, se ha considerado la resonancia de un protón aislado en un campo magnético, pero los protones de los compuestos orgánicos no están aislados, están rodeados por electrones que los apantallan parcialmente del campo magnético externo. Los electrones circulan en torno a los núcleos y generan un pequeño campo magnético «inducido» que se opone al campo externo aplicado.

Un efecto parecido se produce cuando una espira metálica se mueve en un campo magnético. Los electrones del metal son inducidos a circular a lo largo de la espira en la dirección que se muestra en la Figura 13.4. Éste es el principio de los generadores eléctricos. La corriente eléctrica inducida crea un campo magnético que se opone al campo externo.

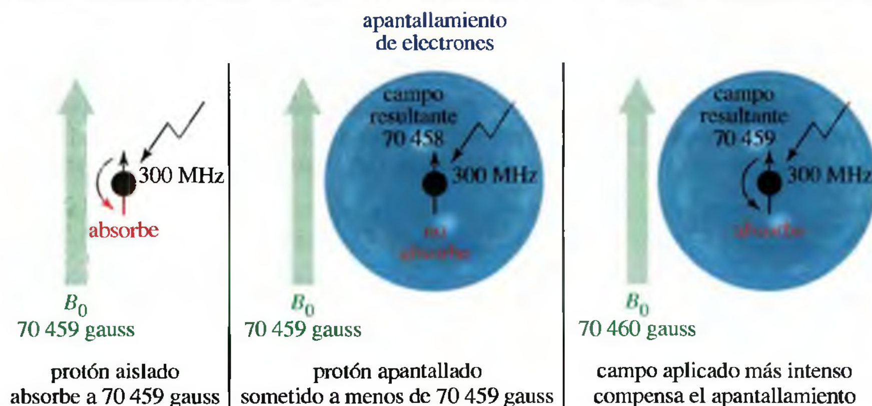
En una molécula, la nube de electrones que hay alrededor de cada núcleo actúa como una espira metálica, rotando en función del campo externo. Esta rotación inducida es una corriente circular cuyo campo magnético se opone al campo externo. El resultado es que el campo magnético en el núcleo es más débil que el campo externo y se dice que el núcleo está **apantallado**. El campo magnético total *en el protón apantallado* es siempre más débil que el campo externo, por lo que se debe aumentar el campo aplicado para que se produzca resonancia a una frecuencia dada (Figura 13.5).

$$B_{\text{resultante}} = B_{\text{externo}} - B_{\text{apantallamiento}}$$

A 300 MHz, un protón aislado desapantallado absorbe a 70 459 gauss, pero un protón apantallado requiere un campo más intenso. Por ejemplo, si un protón está apantallado



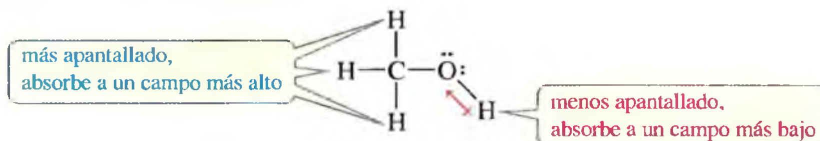
▶ Figura 13.4
Cuando una espira metálica se mueva en un campo magnético, se induce una corriente en el metal. Esta corriente genera un campo magnético inducido pequeño, en el sentido opuesto al campo externo aplicado. En una molécula, los electrones circulan alrededor del núcleo. Esta «corriente» de electrones resultante genera un campo magnético que se opone al campo externo, por lo que el núcleo se siente sometido a un campo resultante ligeramente más débil.



◀ **Figura 13.5**
El campo magnético se ha de incrementar ligeramente por encima de 70 459 gauss (a 300 MHz) para que entre en resonancia el protón apantallado.

por 1 gauss cuando el campo externo es de 70 459 gauss, el campo magnético resultante efectivo en el protón es de 70 458 gauss. Si el campo externo se incrementa a 70 460 gauss, el campo magnético resultante *en el protón* se incrementa a 70 459 gauss, lo que hace que el protón entre en resonancia.

Si todos los protones estuviesen igualmente apantallados, estarían todos en resonancia para la misma combinación de frecuencia y de campo magnético. Afortunadamente, los protones con entornos químicos diferentes están apantallados de manera desigual. En el metanol, por ejemplo, el átomo electronegativo de oxígeno hace que la densidad electrónica alrededor del protón del grupo hidroxilo disminuya. El protón hidroxilo no está tan apantallado como los protones del grupo metilo, por lo que los protones del grupo hidroxilo absorben a un campo más bajo que los protones metilo (aunque todavía a un campo más alto que los protones aislados). Se dice que el protón hidroxilo está algo **desapantallado** por la presencia de átomos de oxígeno electronegativos.



Debido a las estructuras diversas y complejas de las moléculas orgánicas, los efectos de apantallamiento de los electrones en varias posiciones son generalmente diferentes. La medida cuidadosa de las intensidades de campo, requerida para la resonancia de varios protones en una molécula, proporciona dos clases de información importante:

1. El *número de absorciones diferentes* (también llamadas *señales* o *picos*) indica cuántos tipos diferentes de protones están presentes.
2. El *grado de apantallamiento* mostrado por esas absorciones indica la densidad electrónica de la molécula próxima a cada tipo de protón.

Otros dos aspectos de la RMN que se considerarán son las intensidades de las señales y sus modelos de desdoblamiento:

3. Las *intensidades de las señales* son un indicativo de cuántos protones de cada tipo están presentes.
4. Los *desdoblamientos de las señales* dan información sobre los protones próximos.

Antes de hablar del diseño de los espectrómetros, se explicará el fundamento de un espectrómetro de RMN. Los protones (de la sustancia muestra) se someten a un campo magnético externo, donde se alinean bien en el sentido del campo o en el contrario. Mientras están bajo la influencia del campo magnético, los protones se irradian con una frecuencia que pueden absorber (frecuencia de radio), lo que les permite cambiar la orientación relativa de su espín nuclear con respecto al campo externo. Si los protones estuvieran aislados, todos absorberían a la misma frecuencia, proporcional al campo magnético.

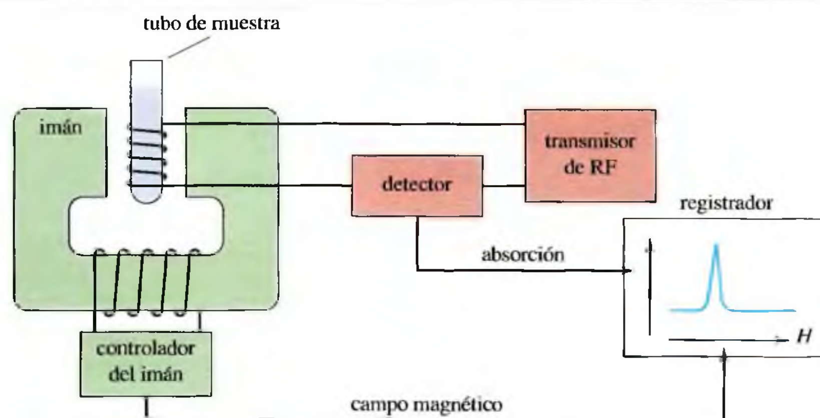
Los protones de una molécula están parcialmente apantallados por el campo magnético inducido de la nube electrónica que los envuelve, este apantallamiento depende del entorno de cada protón; por lo tanto, los protones de una molécula, con diferentes entornos, expuestos a una radiofrecuencia constante, absorben la radiación a intensidades de campo magnético diferentes. El espectrómetro de RMN ha de estar diseñado para variar el campo magnético y para hacer un registro de la absorción de energía (como una función de la intensidad del campo magnético). Este gráfico se conoce como **espectro de resonancia magnética nuclear**.

13.4 El espectrómetro de RMN

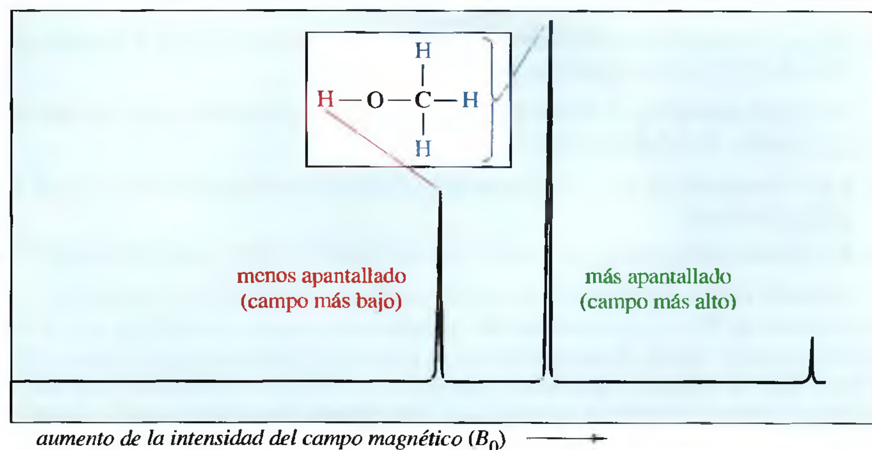
El espectrómetro de RMN más sencillo (Figura 13.6) consta de cuatro partes:

1. Un imán fijo, con un controlador de campo muy sensible que produzca un campo magnético preciso.
2. Un transmisor de radiofrecuencia (RF), capaz de emitir a una frecuencia precisa.
3. Un detector para medir la absorción de la energía de RF por parte de la muestra.
4. Un registrador para representar la señal de salida del detector frente al campo magnético aplicado.

El registrador representa un gráfico de la absorción (en el eje *Y*) como una función del campo magnético aplicado (en el eje *X*). Los valores más altos de campo magnético se encuentran hacia la derecha (**campo alto**) y los valores más bajos hacia la izquierda (**campo bajo**). Las absorciones de los protones más apantallados aparecen en el campo alto, hacia la derecha del espectro, y los protones menos apantallados aparecen en el campo bajo, hacia la izquierda. En la Figura 13.7 se representa el espectro de RMN del metanol.



▶ Figura 13.6
Diagrama simplificado de un espectrómetro de resonancia magnética nuclear.



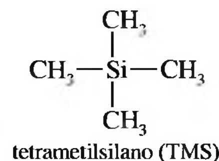
▶ Figura 13.7
Espectro de RMN de protón del metanol. Los protones metilo más apantallados aparecen a la derecha del espectro (campo más alto), mientras que los protones hidroxilo menos apantallados aparecen a la izquierda (campo más bajo).

13.5 El desplazamiento químico

13.5A Medida de los desplazamientos químicos

Las variaciones en las posiciones de las absorciones de RMN, debidas al apantallamiento y desapantallamiento electrónicos, se conocen como **desplazamientos químicos**.

Desplazamiento químico Diferencia (en partes por millón) entre las frecuencias de resonancia del protón observado y del tetrametilsilano (TMS), que se utiliza como referencia interna



tetrametilsilano (TMS)

En la práctica, para distinguir los protones individuales, es difícil medir con precisión el campo absoluto donde el protón absorbe, debido a que las señales suelen diferenciarse en sólo unas milésimas de gauss a un campo aplicado de 70 459 gauss. Un método más preciso para expresar los desplazamientos químicos es determinar el valor relativo con referencia a un compuesto que se añade a la muestra (*referencia interna*). La *diferencia* entre la intensidad del campo magnético necesario para la resonancia de los protones de la muestra y los protones de la referencia se puede medir con mucha precisión.

El compuesto de referencia que más se utiliza en RMN es el *tetrametilsilano*, $(CH_3)_4Si$, TMS de forma abreviada. Como el silicio es menos electronegativo que el carbono, los grupos metilo del TMS son relativamente ricos en electrones y sus protones están muy apantallados. Los protones TMS absorben a intensidades de campo más altas que la mayoría de los hidrógenos enlazados al carbono u otros elementos, por lo que las señales de una muestra en RMN aparecen a *campo bajo* (hacia la izquierda) de la señal del TMS. Los 12 protones del TMS absorben al mismo valor de campo magnético aplicado (ya que todos son equivalentes), por lo que dan una sola absorción intensa (un solo pico) en el espectro.

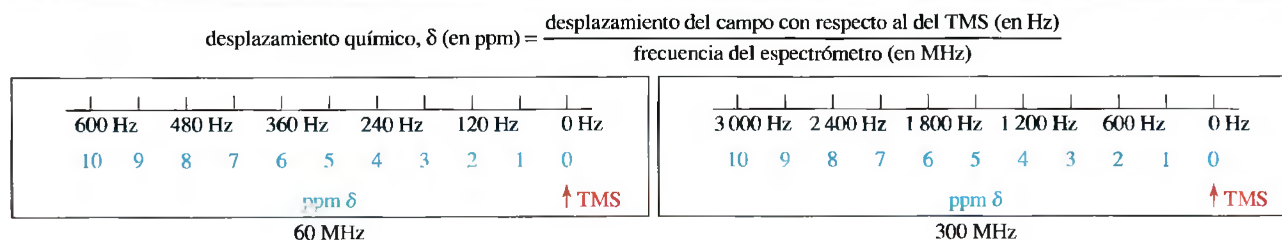

Fotografía de un espectrómetro de RMN moderno de 300 MHz. El contenedor metálico de la derecha contiene el imán superconductor, enfriado por un baño de helio líquido que se encuentra a su vez dentro de un baño de nitrógeno líquido. Los instrumentos electrónicos que se utilizan para controlar el espectrómetro y para calcular el espectro se encuentran a la izquierda y al fondo.

Se añade una pequeña cantidad de TMS a la muestra y el aparato mide la diferencia de campo magnético entre la absorción de los protones de la muestra y la absorción de los protones del TMS. Para cada tipo de protón de la muestra, la distancia al campo bajo del TMS es el desplazamiento químico del protón.

Los desplazamientos químicos, δ, se miden en *partes por millón* (ppm), fracción adimensional del campo total aplicado. Por costumbre, la distancia en el espectro de RMN entre las señales (diferencia de campo o de desplazamiento químico) de un protón y del TMS no se mide en gauss, sino que se mide en unidades de frecuencia (hertzios o Hz). Recuerde que las unidades de frecuencia y las unidades de campo magnético son siempre proporcionales en RMN, $\nu = \gamma B_0/2\pi$. El eje horizontal del espectro de RMN está calibrado en hertzios. Un desplazamiento químico en ppm se puede calcular dividiendo el desplazamiento medido en hertzios del TMS entre la frecuencia del espectrómetro medida en millones de hertzios (megahertzios o MHz).

$$\text{desplazamiento químico } \delta\,(\text{ppm}) = \frac{\text{desplazamiento a campos bajos respecto al TMS (Hz)}}{\text{frecuencia total del espectrómetro (MHz)}}$$

El desplazamiento químico (en ppm) de un protón determinado es el mismo, independientemente del campo al que se opere y de la frecuencia del espectrómetro. El hecho de utilizar desplazamiento químicos para describir las absorciones estandariza los valores para todos los espectrómetros.



▲ **Figura 13.8**
Utilización de la escala δ con espectrómetros de 60 y 300 MHz. El desplazamiento del TMS se define como 0. La escala aumenta de derecha a izquierda (hacia el campo más bajo). Cada unidad δ se diferencia 1 ppm del TMS: 60 Hz a 60 MHz y 300 Hz a 300 MHz.

La mayoría de los protones absorben a campos más bajos que el TMS, por lo que la escala δ aumenta hacia campos más bajos (hacia la izquierda del espectro). El espectro se calibra tanto en frecuencia ν (Hz) como en δ (ppm).

PROBLEMA RESUELTO 13.2

Un espectrómetro de 300 MHz registra un protón que absorbe a una frecuencia de 2 130 Hz, hacia campo bajo a partir del TMS.

(a) Determine su desplazamiento químico y exprese este desplazamiento como diferencia de campo magnético.

(b) Prediga este desplazamiento químico de protón a 60 MHz. En un espectrómetro de 60 MHz, ¿a qué diferencia del TMS, hacia campo bajo, absorbe este protón (en gauss y en hertzios)?

SOLUCIÓN

(a) El desplazamiento químico es la fracción:

$$\frac{\text{desplazamiento hacia campos bajos respecto al TMS (Hz)}}{\text{frecuencia total del espectrómetro (MHz)}} = \frac{2\,130 \text{ Hz}}{300 \text{ MHz}} = 7.10 \text{ ppm}$$

El desplazamiento químico de este protón es de 70 459 gauss $\times$ $(7.10 \times 10^{-6}) = 0.500$ gauss.

(b) El desplazamiento químico a 60 MHz: $\delta = 7.10$ ppm. El desplazamiento del campo es: 14 092 gauss $\times$ $(7.10 \times 10^{-6}) = 0.100$ gauss. El desplazamiento del campo es: 60 MHz $\times$ $(7.10 \times 10^{-6}) = 426$ Hz.

PROBLEMA 13.1

En un espectrómetro de 300 MHz, los protones del yodometano absorben a 650 Hz hacia campo bajo respecto al TMS.

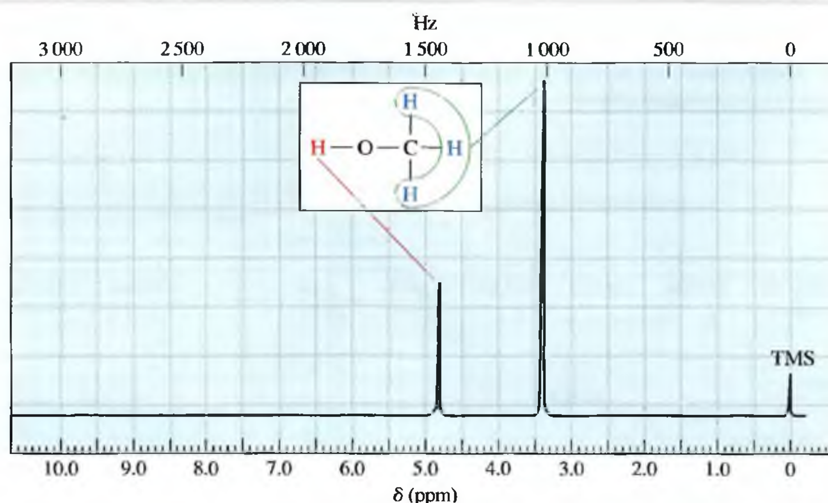
(a) ¿Cuál es el desplazamiento químico de esos protones?

(b) Determine la diferencia del campo magnético requerido para la resonancia de los protones del yodometano comparados con los protones del TMS.

(c) ¿Cuál es el desplazamiento químico de los protones del yodometano en un espectrómetro de 60 MHz?

(d) ¿Cuántos hertzios hacia campo bajo, con respecto al TMS, absorberán a 60 MHz?

El espectro de RMN a 300 MHz del metanol (Figura 13.9) muestra dos señales del metanol junto al pico de referencia del TMS a $\delta = 0.00$ ppm. Los protones del metilo absorben a 1 025 Hz (0.241 gauss), hacia campo bajo (con respecto al TMS). Su desplazamiento químico es de 3.4 ppm, por lo que se dice que los protones metilo absorben a



▶ Figura 13.9
Espectro de RMN del metanol a 300 MHz. Los protones metilo absorben a $\delta = 3.4$ ppm y los protones hidroxilo absorben a $\delta = 4.8$ ppm.

TABLA 13.1 Variación del desplazamiento químico con la electronegatividad

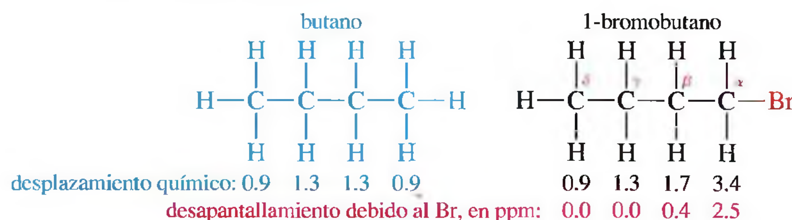
	X en CH_3—X				
	F	OH	Cl	Br	I
electronegatividad de X	4.0	3.4	3.2	3.0	2.7
desplazamiento químico de CH_3—X (δ en ppm)	4.3	3.4	3.0	2.7	2.2

$\delta = 3.4$ ppm. El protón hidroxilo absorbe hacia un campo más bajo, alrededor de 1 450 Hz (0.340 gauss) respecto al TMS, por lo que su desplazamiento químico es de $\delta = 4.8$ ppm.

El protón hidroxilo y los protones metilo del metanol muestran los efectos de desapantallamiento del átomo de oxígeno electronegativo. El desplazamiento químico de un grupo metilo en un alcano es aproximadamente de $\delta = 0.9$ ppm, por lo tanto, el oxígeno del metanol desapantalla los protones metilo en 2.5 ppm adicionales. Otros átomos electronegativos producen efectos desapantallantes similares. La Tabla 13.1 compara los desplazamientos químicos del metanol con los de los haluros de metilo. Observe que el desplazamiento químico de los protones metilo depende de la electronegatividad del sustituyente. Cuanto más electronegativo sea el sustituyente, hay más desapantallamiento, por lo que aumentan los desplazamientos químicos.

El efecto de un grupo electronegativo en el desplazamiento químico también depende de su distancia a los protones. En el metanol, el protón hidroxilo está separado del oxígeno por un enlace y su desplazamiento químico es de $\delta = 4.8$ ppm. Los protones metilo están separados del oxígeno por dos enlaces y su desplazamiento químico es de $\delta = 3.4$ ppm. En general, el efecto de un sustituyente que atrae electrones disminuye al aumentar la distancia. Estos efectos son prácticamente despreciables en los protones que están separados del grupo electronegativo por cuatro enlaces o más.

Este efecto decreciente se puede ver comparando los desplazamientos químicos de los protones del 1-bromobutano con los del butano. El efecto desapantallante de un sustituyente electronegativo disminuye rápidamente con la distancia. En el 1-bromobutano, los protones del carbono α están desapantallados en 2.5 ppm y los protones del carbono β en 0.4 ppm. Los protones que se encuentran a más distancia que los protones β están desapantallados en una cantidad despreciable.



Si hay más de un grupo atrayente de electrones, los efectos de desapantallamiento son prácticamente (pero no del todo) aditivos. En los clorometanos (Tabla 13.2), la adición del primer átomo de cloro da lugar a un desplazamiento $\delta = 3.0$ ppm, el segundo cloro desplaza la absorción a $\delta = 5.3$ ppm y el tercer cloro (en el cloroformo) cambia el desplazamiento químico a $\delta = 7.2$ ppm. La *diferencia* en el desplazamiento químico es de 2 a 3 ppm cada vez que se añade un nuevo átomo de cloro, pero cada cloro adicional desplaza el pico una cantidad ligeramente inferior al desplazamiento anterior.

TABLA 13.2 Desplazamientos químicos de los clorometanos

Compuesto	Desplazamiento químico	Diferencia
CH_4	$\delta = 0.2$	
		2.8 ppm
CH_3Cl	$\delta = 3.0$	
		2.3 ppm
CH_2Cl_2	$\delta = 5.3$	
		1.9 ppm
$CHCl_3$	$\delta = 7.2$	

Nota: cada átomo de cloro añadido cambia el desplazamiento químico de los protones metilo restantes de 2 a 3 ppm. Estos cambios son prácticamente aditivos.

13.5B Valores característicos de desplazamientos químicos

Como el desplazamiento químico de un protón está determinado por su entorno, se puede elaborar una tabla de desplazamientos químicos aproximados para muchos tipos de compuestos. Se comenzará con una pequeña tabla de desplazamientos químicos representativos (Tabla 13.3) y se estudiarán los motivos de algunos de los valores más interesantes e inusuales. En el Apéndice 1A se incluye una tabla de desplazamientos químicos de protón compuestos usuales.

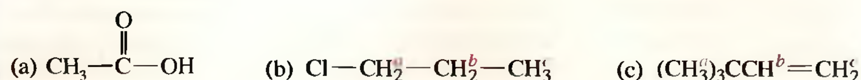
TABLA 13.3 Valores de algunos desplazamientos químicos

Tipo de protón	δ aproximado	Tipo de protón	δ aproximado
alcano ($—CH_3$)	0.9	$\rangle C{=}C\langle CH_3$	1.7
alcano ($—CH_2—$)	1.3	Ph—H	7.2
alcano ($—\underset{\vert}{C}H—$)	1.4	$Ph—CH_3$	2.3
$—\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}—CH_3$	2.1	R—CHO	9-10
—C≡C—H	2.5	R—COOH	10-12
$R—CH_2—X$ (X = halógeno, O)	3-4	R—OH	variable, entre 2 y 5
$\rangle C{=}C\langle H$	5-6	Ar—OH	variable, entre 4 y 7
		$R—NH_2$	variable, entre 1.5 y 4

Nota: estos valores son aproximados, ya que todos los desplazamientos químicos están afectados por los sustituyentes del entorno. El valor que se da en esta tabla es para el caso supuesto de que los únicos sustituyentes sean grupos alquilo. En el Apéndice 1A aparece una tabla más completa de desplazamientos químicos.

PROBLEMA RESUELTO 13.3

Utilizando la Tabla 13.3 anterior, prediga los desplazamientos químicos de los protones en los siguientes compuestos:



SOLUCIÓN

(a) El grupo metilo del ácido acético está próximo al grupo carbonilo, para el cual la Tabla 13.3 predice un desplazamiento químico de $\delta = 2.1$ ppm (el valor experimental es $\delta = 2.10$ ppm). El protón ácido (—COOH) debería absorber entre $\delta = 10$ ppm y $\delta = 12$ ppm (el valor experimental es $\delta = 11.4$ ppm, variable).

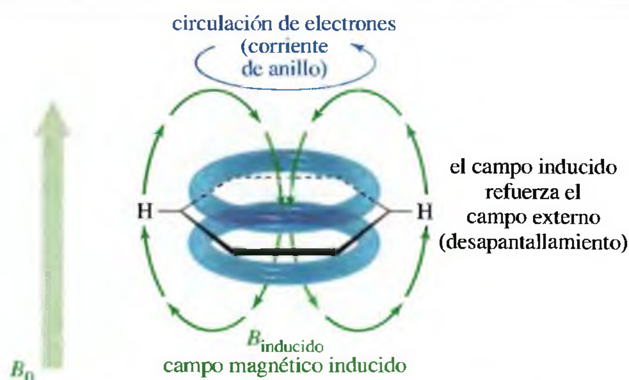
(b) Los protones *a* que están en el carbono enlazado al cloro, absorben entre $\delta = 3$ ppm y $\delta = 4$ ppm (experimentalmente: $\delta = 3.7$ ppm). Los protones *b* están en el carbono enlazado a dos átomos de carbono, por lo que se predice que absorberán a $\delta = 1.7$ ppm, como los protones β del 1-bromobutano (valor experimental: $\delta = 1.8$ ppm). Los protones metilo *c* prácticamente no estarán afectados, absorbiendo alrededor de $\delta = 0.9$ ppm (valor experimental: $\delta = 1.0$).

(c) Los protones metilo *a* se espera que absorban a $\delta = 0.9$ ppm (experimentalmente: $\delta = 1.0$ ppm). Los protones vinilo *b* y *c* se espera que absorban entre $\delta = 5$ ppm y $\delta = 6$ ppm (experimentalmente: $\delta = 5.8$ ppm para *b* y $\delta = 4.9$ ppm para *c*).

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

La Tabla 13.3 proporciona los *números* pero no el entendimiento ni la práctica que se necesita para resolver los problemas de RMN. Se han de recordar los datos de esta tabla y practicar haciendo problemas hasta que se adquiera seguridad.

Protones vinílicos y aromáticos La Tabla 13.3 muestra que los dobles enlaces y los anillos aromáticos producen más desapantallamiento en sus protones vinílicos y aromáticos. Este desapantallamiento se debe al mismo tipo de circulación de electrones que en el caso de apantallamiento de los núcleos por un campo magnético. En el benceno y sus derivados, el anillo aromático de electrones con enlace pi actúa como un conductor circular y el campo magnético externo induce una *corriente de anillo* (Figura 13.10). En el centro del anillo, el campo inducido actúa de forma opuesta al campo externo; sin embargo, estas líneas de campo inducido se curvan y en el extremo del anillo el campo magnético inducido *se añade* al campo externo, al tener la misma dirección y signo. Como resultado, los protones aromáticos están desapantallados, por lo que la absorción se produce a valores más bajos del campo magnético aplicado. El benceno absorbe a $\delta = 7.2$ ppm y la mayoría de los protones aromáticos absorben entre $\delta = 7$ ppm y $\delta = 8$ ppm.

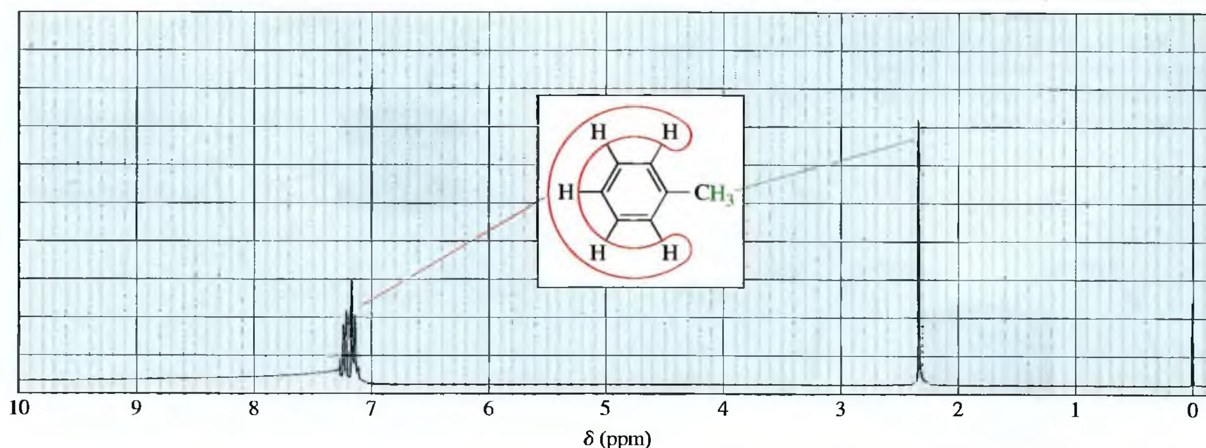


◀ **Figura 13.10**
El campo magnético inducido de los electrones aromáticos en circulación se opone al campo magnético aplicado a lo largo del eje del anillo. Los hidrógenos aromáticos están en el ecuador del anillo, donde las líneas de campo inducidas se curvan y refuerzan el campo aplicado.

Se ha de recordar que la molécula del benceno no siempre está alineada en la posición que se muestra en la Figura 13.10. Como el benceno se está moviendo constantemente en la solución, el desplazamiento químico observado para sus protones es un promedio de todas las orientaciones posibles. Si se pudiera tener una molécula de benceno en la posición que se muestra en la Figura 13.10, sus protones absorberían a un campo incluso más bajo que $\delta = 7.2$ ppm. Otras orientaciones, como la del anillo de benceno de perfil con respecto al campo magnético externo, estarían menos desapantalladas y absorberían a campo más alto. El *promedio* de todas las orientaciones es lo que se observa en la resonancia a $\delta = 7.2$ ppm.

La Figura 13.11 muestra el espectro de RMN del tolueno (metilbenceno). Los protones aromáticos absorben alrededor de $\delta = 7.2$ ppm. Los protones metilo están desapantallados por una cantidad menor, absorbiendo a $\delta = 2.3$ ppm.

Los electrones pi de un alqueno desapantallan a los protones vinílicos de la misma forma que un anillo aromático de electrones desapantalla a los protones aromáticos; sin embargo, el efecto no es tan grande en el alqueno, ya que no hay un fenómeno de deslocalización electrónica tan efectivo como en el anillo del benceno. De nuevo, el movimiento de los electrones pi genera un campo magnético inducido que se opone al campo aplicado en el medio del doble enlace. Los protones vinílicos están en la periferia de este campo, donde el campo inducido se curva y refuerza el campo externo (Figura 13.12). Como consecuencia de este efecto desapantallante, la mayoría de los protones vinílicos absorben en el intervalo de $\delta = 5$ ppm a $\delta = 6$ ppm.



▲ **Figura 13.11**
Espectro de RMN de protón del tolueno. Los protones aromáticos absorben a desplazamientos químicos próximos a $\delta = 7.2$ ppm y los protones metilo absorben a $\delta = 2.3$ ppm.



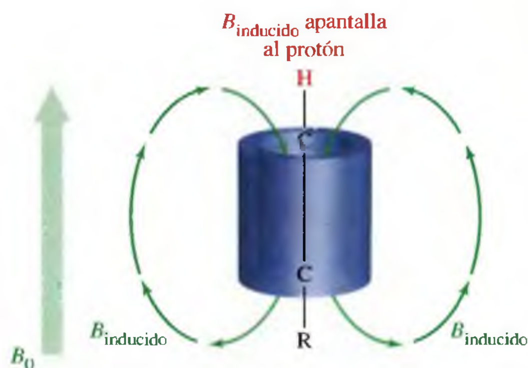
▶ **Figura 13.12**
Los protones vinílicos están situados en la periferia del campo magnético inducido de los electrones pi. En esta posición, son desapantallados por el campo magnético inducido.

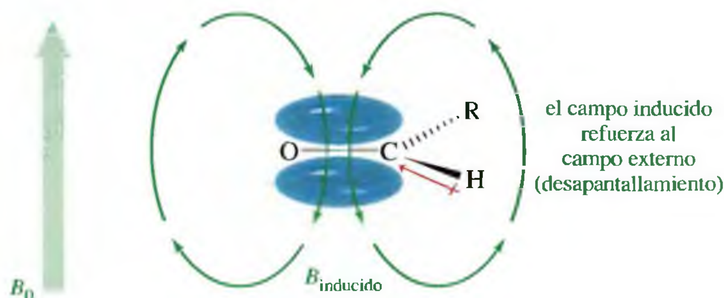
Hidrógenos acetilénicos Como el enlace pi de un alqueno desapantalla los protones vinílicos, se podría esperar que un hidrógeno acetilénico (—C≡C—H) estaría incluso más desapantallado por los dos enlaces pi del triple enlace, sin embargo, aparentemente, sucede lo contrario: los hidrógenos acetilénicos absorben alrededor de $\delta = 2.5$ ppm, comparado con el valor entre $\delta = 5$ ppm y $\delta = 6$ ppm para los protones vinílicos. La Figura 13.13 muestra cómo el triple enlace tiene una densidad electrónica de forma cilíndrica que rodea al enlace sigma C—C. Como las moléculas de la disolución están moviéndose, en algunas orientaciones el campo magnético externo puede inducir una circulación de esta nube electrónica cilíndrica para generar un campo magnético inducido. El protón acetilénico se encuentra a lo largo del *eje* de este campo inducido, que es una región apantallada. Cuando esta orientación apantallada se promedia con el resto de las posibles orientaciones, el resultado es una resonancia de aproximadamente $\delta = 2.5$ ppm.

Protón del grupo aldehído El protón del grupo aldehído (—CHO) absorbe incluso a campos más bajos que los protones vinílicos y los protones aromáticos: entre $\delta = 9$ ppm y $\delta = 10$ ppm. La Figura 13.14 muestra cómo el protón del aldehído está desapantallado tanto por la circulación de los electrones del doble enlace como por el efecto inductivo de atracción de electrones del átomo de oxígeno carbonílico.

Protones de los enlaces de hidrógeno Los desplazamientos químicos de los protones O—H de los alcoholes y de los protones N—H de las aminas dependen de la concentración. En soluciones concentradas, estos protones están desapantallados por los enlaces de hidrógeno

▼ **Figura 13.13**
Cuando el triple enlace acetilénico se alinea con el campo magnético, el cilindro de electrones circula para crear un campo magnético inducido. El protón acetilénico se encuentra a lo largo del eje de este campo, el cual se opone al campo externo.



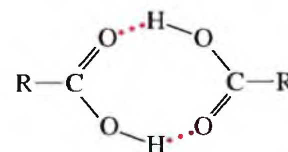


▲ **Figura 13.14**
Al igual que un protón vinílico, el protón del grupo aldehído está desapantallado por la circulación de electrones en el enlace pi. También está desapantallado por el efecto atrayente de electrones del grupo carbonilo (C=O), dando lugar a una resonancia entre $\delta = 9$ ppm y $\delta = 10$ ppm.

y absorben a un campo relativamente bajo: $\delta = 3.5$ ppm para el N—H de las aminas y $\delta = 4.5$ ppm para el O—H de un alcohol. Cuando el alcohol y la amina se disuelven en un disolvente con el que no forman enlaces de hidrógeno, como el CCl_4, el enlace de hidrógeno se vuelve menos importante. En soluciones diluidas, estas señales se observan a $\delta = 2$ ppm.

El enlace de hidrógeno puede contribuir a ampliar el pico de un protón O—H o N—H. La ampliación del pico se debe al intercambio de protones de una molécula a otra durante la resonancia de RMN (*véase* Sección 13.12). Los protones pasan a través de una variedad de entornos durante este intercambio, absorbiendo en un amplio intervalo de frecuencias y de intensidades de campo.

Protones de ácidos carboxílicos Como los protones de los ácidos carboxílicos están enlazados a un oxígeno próximo a un grupo carbonilo, tienen un carácter positivo considerable y están fuertemente desapantallados, absorbiendo a desplazamientos químicos superiores a $\delta = 10$ ppm. Los ácidos carboxílicos frecuentemente se encuentran formando dímeros mediante enlaces de hidrógeno (representado a la derecha), con unas velocidades moderadas de intercambio de protones que hace que la absorción de los protones ácidos se amplíe.

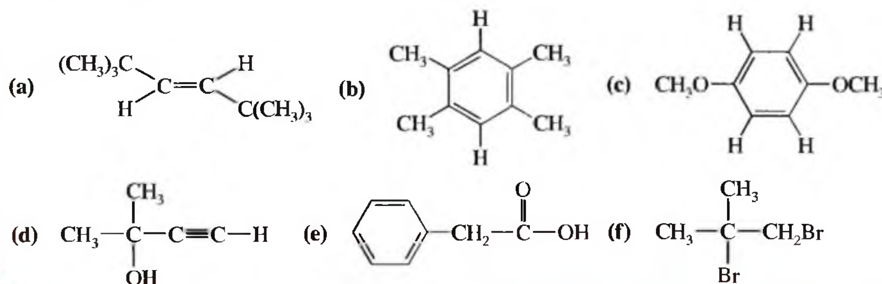


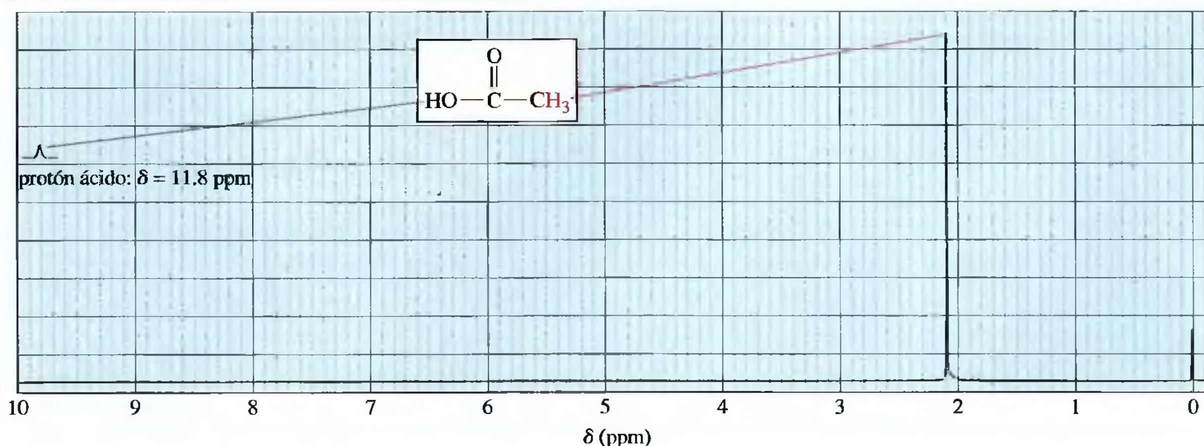
dímero del ácido carboxílico

En la Figura 13.15 se representa el espectro de RMN de protón del ácido acético. Como es de esperar, el grupo metilo próximo al carbonilo absorbe a un desplazamiento químico de $\delta = 2.1$ ppm. La señal del protón ácido aparece a un desplazamiento químico que no está recogido en el intervalo usual del espectro de RMN (0 a 10 ppm). Si se aumentara la amplitud de registro del especto se observaría que el protón ácido aparece alrededor de 11.8 ppm, esto es, aproximadamente 2 ppm *por encima* del extremo superior del registro espectral habitual.

PROBLEMA 13.2

Prediga los desplazamientos químicos de los protones de los siguientes compuestos:





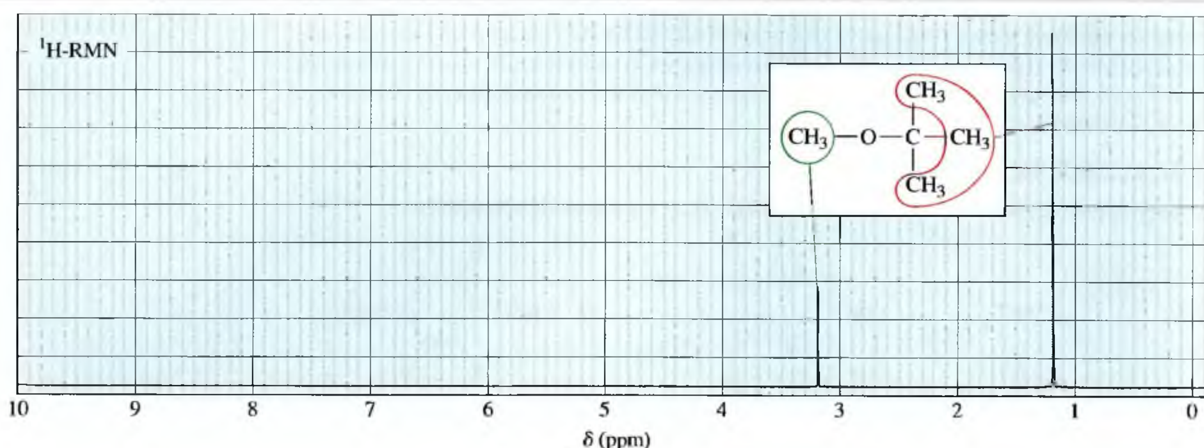
▲ **Figura 13.15**
En el espectro de RMN del ácido acético, los protones metilo están desapantallados por el grupo carbonilo adyacente y aparecen a 2.1 ppm. El protón ácido aparece a $\delta = 11.8$, representado en una expansión de la amplitud espectral.

13.6 El número de señales

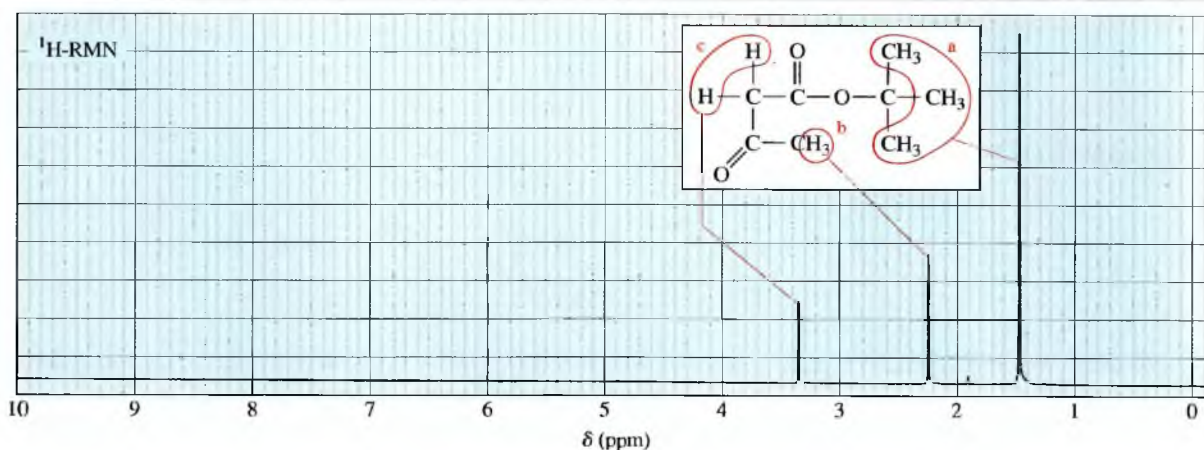
En general, el número de señales de RMN corresponde al número de clases diferentes de protones que hay en la molécula. Por ejemplo, el *terc*-butil metil éter tiene dos tipos de protones (Figura 13.16). Los tres protones del grupo metoxilo son química y magnéticamente equivalentes y dan lugar a una sola absorción a $\delta = 3.2$ ppm. Los protones del grupo *terc*-butilo son químicamente diferentes de los protones del metilo y absorben a $\delta = 1.2$ ppm.

Los protones con entornos químicos idénticos poseen igual apantallamiento y tienen el mismo desplazamiento químico por lo que se dice que son **químicamente equivalentes**, esto es lo que se quiere decir cuando en RMN se utiliza el término *equivalente*. En el *terc*-butil metil éter, los tres protones del grupo metoxilo son químicamente equivalentes, igual que los nueve protones del grupo *terc*-butilo.

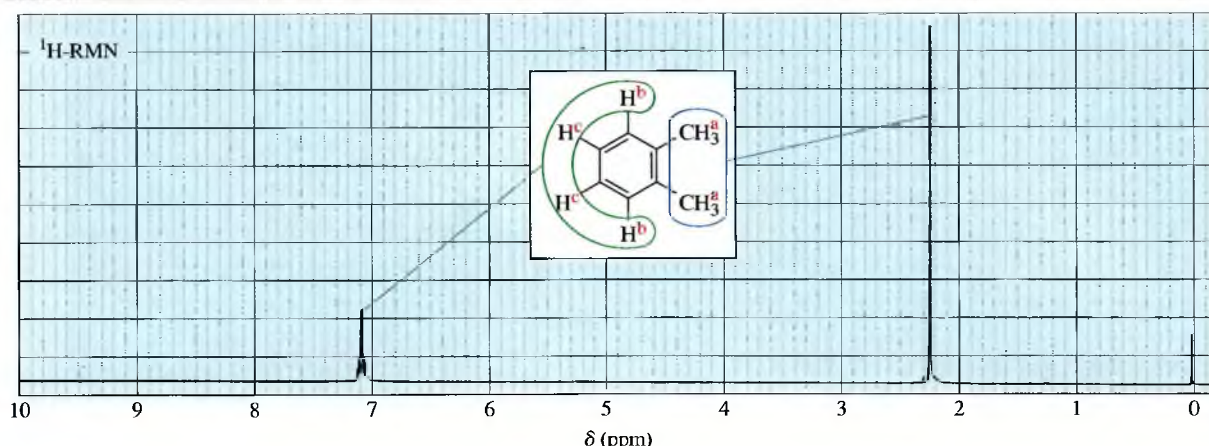
El espectro del acetoacetato de *terc*-butilo (Figura 13.17) muestra tres tipos de protones: los protones del grupo *terc*-butilo (*a*), con un desplazamiento químico de $\delta = 1.5$ ppm, los protones del grupo metilo (*b*), desapantallados por un grupo carbonilo adyacente, con un desplazamiento químico de $\delta = 2.25$ ppm y los protones metileno (*c*), desapantallados por dos grupos carbonilo adyacentes, a $\delta = 3.35$ ppm.



▲ **Figura 13.16**
El *terc*-butil metil éter tiene dos tipos de protones, dando lugar a dos señales en RMN.



▲ **Figura 13.17**
El acetoacetato de *terc*-butilo tiene tres tipos de protones, dando lugar a tres señales en el espectro de RMN.



▲ **Figura 13.18**
El *o*-xileno tiene tres tipos de protones, pero sólo se ven dos absorciones en el espectro. Los protones aromáticos H^b y H^a son accidentalmente equivalentes, produciendo un pico intenso a $\delta = 7.1$.

En algunos casos, puede que el número de señales en el espectro de RMN sea inferior a las clases diferentes de protones que hay en la molécula. Por ejemplo, la Figura 13.18 muestra la estructura y el espectro del *o*-xileno (1,2-dimetilbenceno). Hay tres clases diferentes de protones: dos grupos metilo equivalentes (*a*), protones adyacentes a los grupos metilo (*b*) y protones más alejados de los grupos metilo (*c*); sin embargo, en el espectro sólo aparecen dos señales diferentes.

La señal de campo más alto a $\delta = 2.3$ ppm corresponde a los seis protones metilo, H^a. La absorción a $\delta = 7.2$ ppm corresponde a los cuatro protones aromáticos, H^b y H^c. A pesar de que hay dos tipos de protones aromáticos diferentes, los grupos metilo no tienen una influencia lo suficientemente fuerte sobre la densidad electrónica del anillo (efecto inductivo) o sobre la intensidad del desapantallamiento. Los protones aromáticos producen dos señales, pero estas señales prácticamente tienen el mismo desplazamiento químico. Los protones que no son químicamente equivalentes pero que absorben al mismo desplazamiento químico se dice que son **accidentalmente equivalentes**.

PROBLEMA 13.3

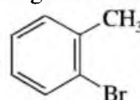
Determine el número de clases de protones diferentes en cada uno de los siguientes compuestos:

(a) 1-cloropropano

(b) 2-cloropropano

(c) 2,2-dimetilbutano

(d) 1-bromo-2-metilbenceno,



PROBLEMA 13.4

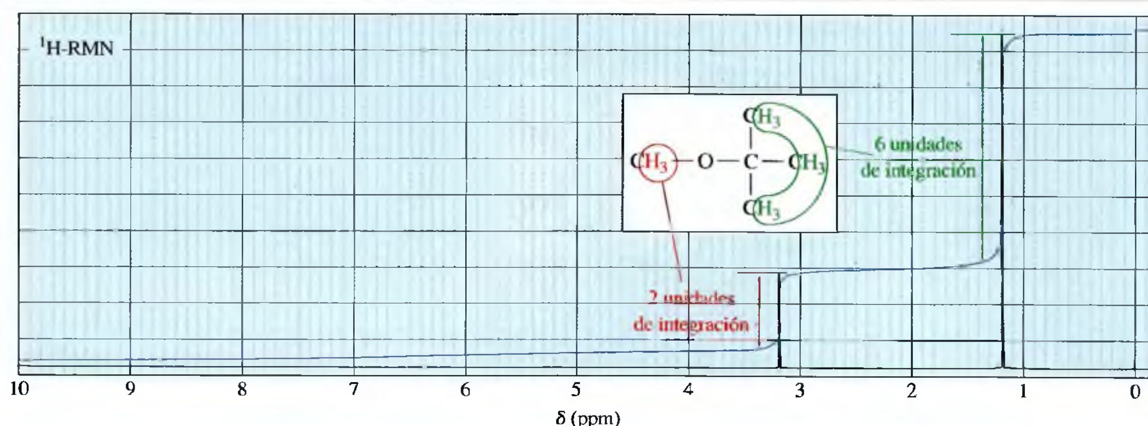
El espectro de RMN del tolueno (metilbenceno) está representado en la Figura 13.11.

(a) ¿Cuántas clases de protones diferentes hay en el tolueno?

(b) Explique por qué la región aromática a $\delta = 7.2$ ppm es intensa, con más de una absorción en punta.

13.7 El área de los picos

El área de un pico es proporcional al número de hidrógenos que contribuyen a ese pico. Por ejemplo, en el espectro del *terc*-butil metil éter (Figura 13.19), la absorción de los protones del grupo *terc*-butilo es más intensa que la de los protones del grupo metoxilo, ya que hay el triple de protones *terc*-butilo que de protones metoxilo; sin embargo, no se ha de comparar solamente la altura de los picos, ya que es el *área* del pico lo que es proporcional al número de protones.



▲ **Figura 13.19**
Espectro integrado del *terc*-butil metil éter. Cuando recorre un pico, el trazo del integrador (azul) se eleva una altura que es proporcional al área del pico. En el espectro se observa una relación de 3:1 entre las alturas de la línea de integración del grupo *terc*-butilo y del grupo metilo, respectivamente.

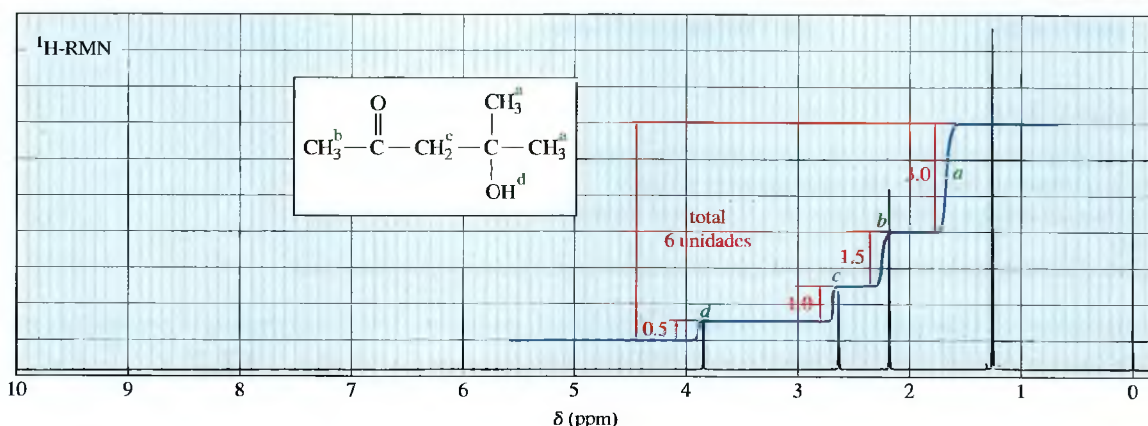
SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

1. Si se tienen problemas contando las unidades de integración del registro del espectro, utilice una regla milimetrada para medir las integrales.
2. Como no se sabe el número total de hidrógenos, asigne 1 hidrógeno a la integral más pequeña, así las otras tendrán el número de hidrógenos proporcional al valor de la integral. Cuando alguna de las otras integrales no tenga un número entero de hidrógenos, dé el valor de 2, 3, etc., a la integral más pequeña para que el resto sean números enteros; por ejemplo, 1 : 1.3 : 2 se convertiría en 3 : 4 : 6 y se podría pensar en un compuesto con la relación de 6 : 8 : 12 o 9 : 12 : 18, etc.

Los espectrómetros de RMN tienen **integradores** que calculan las áreas relativas de los picos. El integrador dibuja un segundo trazo (la línea de integración o integral) que se eleva cuando pasa por un pico. La altura del trazo de la integral que se eleva es proporcional al área del pico. Los instrumentos digitales más modernos también pueden calcular un número que representa el área de cada pico. Estos números corresponden a las alturas relativas de los diferentes niveles del trazo de la integral.

Ni una línea de integración (representada en azul en la Figura 13.19) ni una integración numérica pueden indicar específicamente que el *terc*-butil metil éter tiene tres hidrógenos de un grupo metilo y nueve hidrógenos de un grupo *terc*-butilo, solamente indica que el pico a $\delta = 1.2$ ppm representa el triple de hidrógenos que el pico a $\delta = 3.2$ ppm. La relación 3:1 se debe interpretar en términos estructurales.

La Figura 13.20 muestra el espectro integrado de un compuesto con fórmula molecular $C_6H_{12}O_2$. En este caso, como ya se sabe la fórmula molecular, se puede utilizar

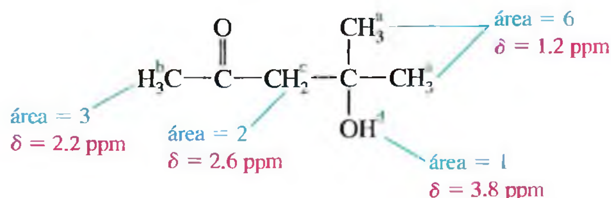


▲ **Figura 13.20**
Espectro de RMN de protón para un compuesto de fórmula $C_6H_{12}O_2$.

el trazo integral para determinar exactamente cuántos protones son responsables de cada pico. El integrador se ha movido 6 unidades verticalmente al integrar 12 protones de la molécula. Cada protón es representado por:

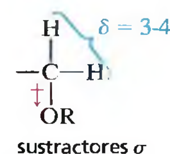
$$\frac{6 \text{ unidades}}{12 \text{ hidrógenos}} = 0.5 \text{ unidades de integración por hidrógeno}$$

La señal a $\delta = 3.8$ ppm tiene una integral de 0.5 unidades, por lo que representa un protón. A $\delta = 2.6$ ppm el integrador se mueve 1 espacio, correspondiendo a dos protones. La señal a $\delta = 2.2$ ppm tiene una integral de 1.5 espacios, para tres protones, y la señal a $\delta = 1.2$ ppm (3 espacios) corresponde a seis protones. Considerando los desplazamientos químicos junto con la información proporcionada por el integrador, no hay duda de qué protones son los responsables de las señales en el espectro.

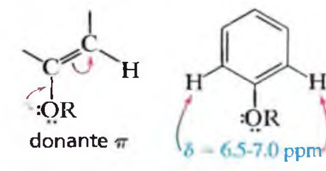


SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Los átomos de oxígeno son **sustractores** σ y **donantes** π de densidad electrónica y desapantallan protones de los átomos de carbono adyacentes hasta valores situados entre $\delta = 3\text{-}4$ ppm.



Sin embargo, cuando los grupos O—H y O—R van unidos a anillos aromáticos, donan densidad electrónica al sistema π del anillo. Los protones vecinos absorben a campo alto (pasan del usual $\delta = 7.2$ ppm para el benceno a alrededor de $\delta = 6.8$ ppm).

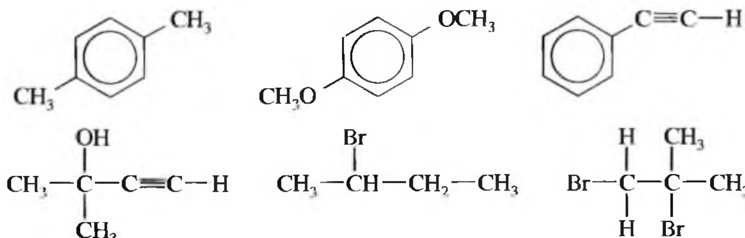


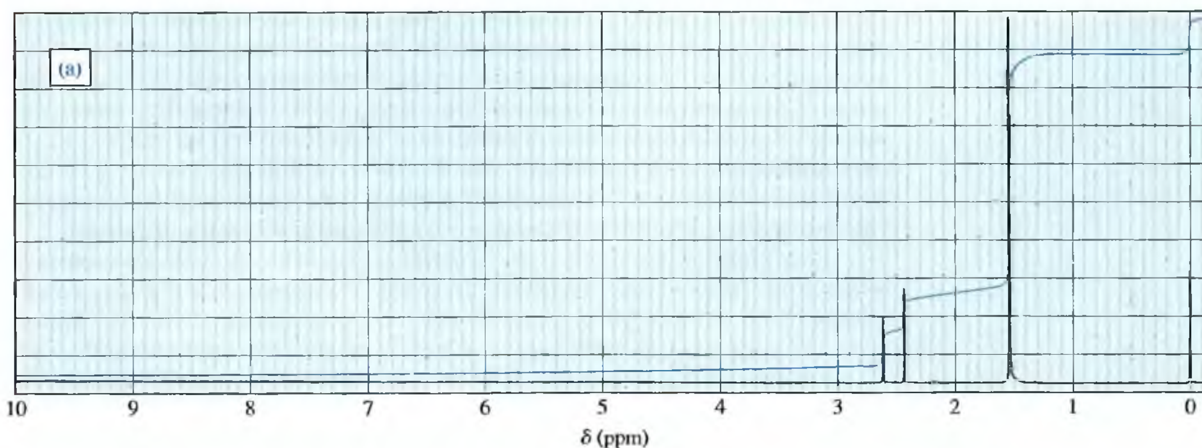
PROBLEMA 13.5

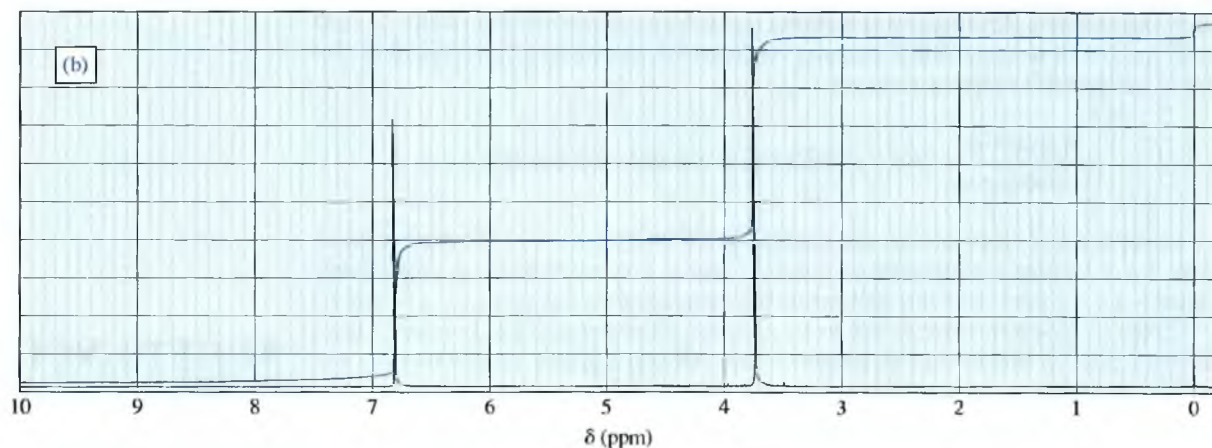
Dibuje la línea integral esperada para el espectro de RMN del acetoacetato de *terc*-butilo, mostrado en la Figura 13.17.

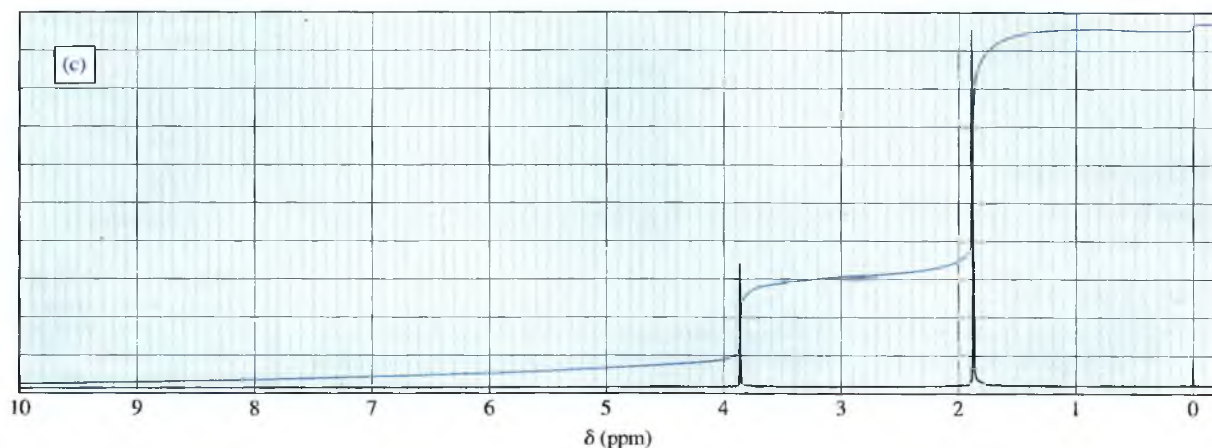
PROBLEMA 13.6

Determine la relación de las áreas de los picos de los siguientes espectros. Utilizando esta información, junto con los desplazamientos químicos, empareje los compuestos con su espectro. Asigne los picos de cada espectro a los protones que representen en la estructura molecular. Posibles estructuras:







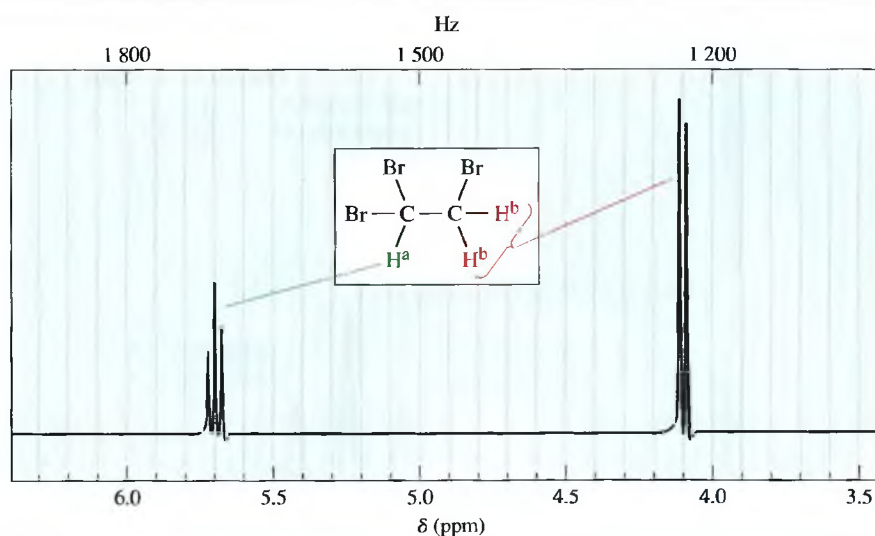


13.8 Desdoblamiento espín-espín

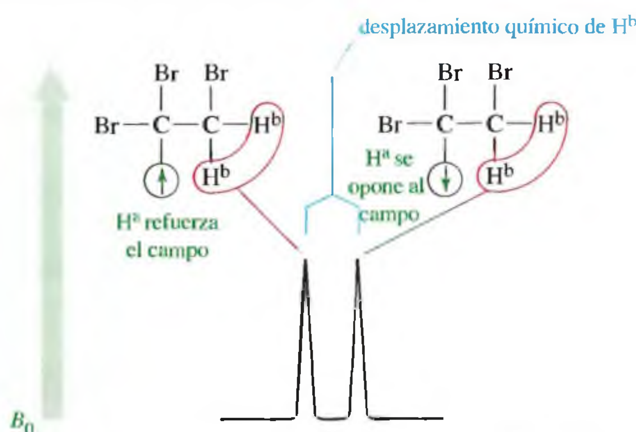
13.8A Teoría del desdoblamiento espín-espín

Un protón en el espectrómetro de RMN está sometido al campo magnético externo y al campo inducido por los electrones de apantallamiento. Cuando hay otros protones cercanos, sus pequeños campos magnéticos también afectan a la frecuencia de absorción del protón que se está observando. Si se considera el espectro del 1,1,2-tribromoetano (Figura 13.21), hay dos señales con una relación de área de 1:2. La señal más pequeña (H^a) se encuentra a $\delta = 5.7$ ppm, desplazada hacia campo bajo por los dos átomos de bromo adyacentes, y la señal de mayor intensidad (H^b) se encuentra a $\delta = 4.1$ ppm. Estas señales no se presentan como picos simples (singuletes), sino como tripletes (tres picos) y como dobletes (dos picos), respectivamente. Este desdoblamiento o aumento de la multiplicidad de las señales es conocido como **desdoblamiento espín-espín**. Este fenómeno se debe a la existencia de dos tipos diferentes de protones, lo suficientemente próximos para que sus campos magnéticos influyan unos en otros. Estos protones se dice que están **magnéticamente acoplados**.

El desdoblamiento espín-espín se puede explicar considerando los espines individuales de los protones magnéticamente acoplados. Suponiendo que el espectrómetro está explorando la señal de los protones H^b del 1,1,2-tribromoetano a $\delta = 4.1$ ppm (Figura 13.22), estos protones están bajo la influencia del pequeño campo magnético del protón adyacente, H^a. La orientación de H^a no es la misma para cada molécula de la muestra. Así, en algunas moléculas, H^a se alinea en el sentido del campo magnético externo, y en otras, se alinea en contra del campo.



◀ **Figura 13.21**
El espectro de RMN de protón del 1,1,2-tribromoetano muestra un triplete de área 1 a $\delta = 5.7$ ppm y un doblete de área 2 a $\delta = 4.1$ ppm.



◀ **Figura 13.22**
Cuando el protón H^a cercano está alineado y en el mismo sentido del campo magnético externo, desapantalla a H^b. Cuando H^a está alineado en contra del campo, apantalla a H^b.

Cuando el espín nuclear de H^a posee la misma dirección y sentido que el campo magnético externo, los protones H^b experimentan un campo total ligeramente más intenso: están desapantallados y absorben a campo más bajo. Cuando el protón H^a está alineado en contra del campo, los protones H^b están apantallados y absorben a campo más alto. Éstas son las dos absorciones del doblete que se ven para los protones H^b. Aproximadamente la mitad de las moléculas tiene el protón H^a alineado con el campo y la otra mitad en contra del campo, por lo que las dos absorciones del doblete tienen aproximadamente el mismo área.

El acoplamiento espín-espín es una propiedad recíproca, es decir, si uno de los protones se acopla con otro, el segundo protón se debe acoplar con el primero.

El protón *a* se presenta como un triplete (a $\delta = 5.7$ ppm) porque hay cuatro permutaciones de los espines de los dos protones H^b, de tal forma que dos de ellas dan lugar al mismo campo magnético (Figura 13.23). Cuando los dos espines H^b están alineados en el mismo sentido del campo aplicado, el protón *a* está apantallado, y cuando los dos espines H^b se oponen uno a otro (dos posibles permutaciones), se cancelan mutuamente. Por otra parte, cuando los dos espines de H^b se alinean en contra del campo externo, dan lugar a la señal a más alto campo de las tres. Se producen así tres señales, siendo la señal del medio el doble de larga que las otras dos, ya que corresponde a dos permutaciones de espín posibles.

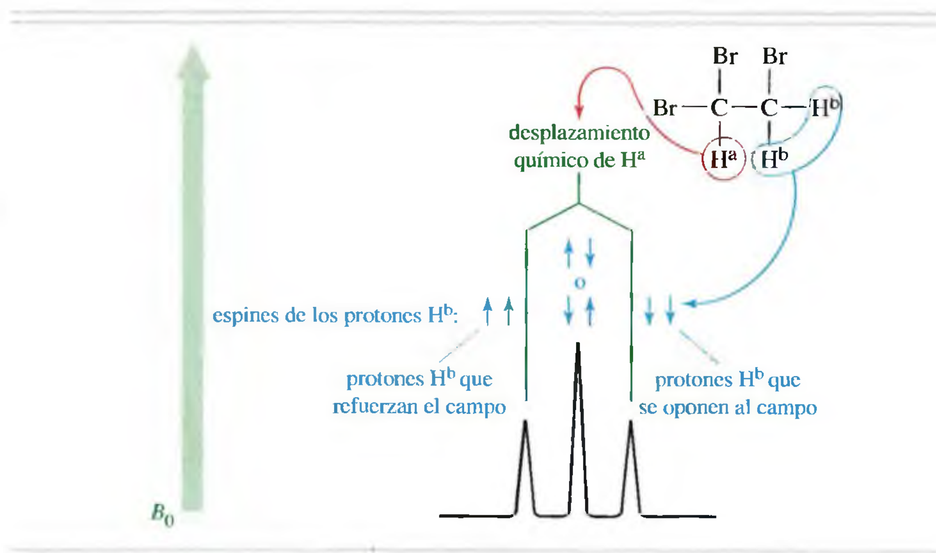


Figura 13.23
La absorción H^a está afectada por tres combinaciones de espines H^b. Cuando los espines H^b refuerzan el campo externo, la absorción H^a se produce a campo más bajo. Cuando los espines H^b se oponen al campo externo, la absorción H^a se produce a campo más alto. Hay dos permutaciones, donde los espines de los protones H^b se cancelan uno a otro, que permiten que H^a absorba en su posición centrada «normal». La relación del área de los picos es de 1 : 2 : 1.

13.8B La regla *N* + 1

El análisis que se ha realizado anteriormente para el desdoblamiento de señales del 1,1,2-tribromometano se puede ampliar a sistemas más complicados. En general, la multiplicidad (número de picos) de una señal viene dada por la **regla *N*+1**:

> **Regla *N* + 1:** si un protón está acoplado con *N* protones equivalentes, su señal se desdobla en *N*+1 picos.

Las áreas relativas del **multiplete** *N*+1 que se obtienen siguen aproximadamente las líneas correspondientes del triángulo de Pascal.

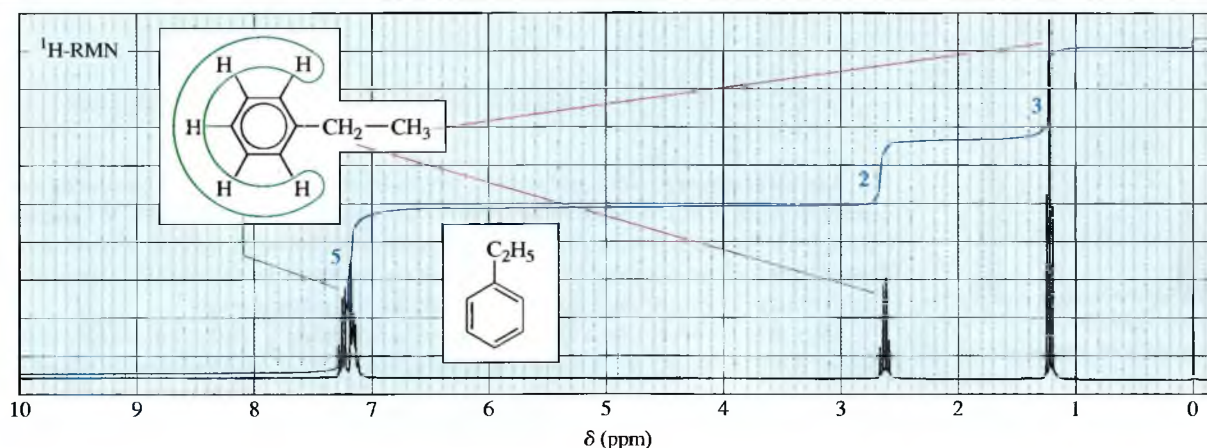
Intensidades de pico relativas de multipletes simétricos

Número de protones equivalentes que se acoplan	Número de picos (multiplicidad)	Relación de áreas (triángulo de Pascal)
0	1 (singulete)	1
1	2 (doblete)	1 1
2	3 (triplete)	1 2 1
3	4 (cuadruplete)	1 3 3 1
4	5 (quintuplete)	1 4 6 4 1
5	6 (sextuplete)	1 5 10 10 5 1
6	7 (septuplete)	1 6 15 20 15 6 1

SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

Cuando haya un acoplamiento, se han de buscar protones no equivalentes en átomos de carbono adyacentes.

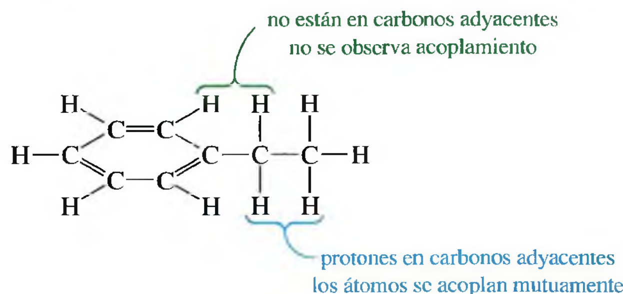
Considérese el acoplamiento de las señales para el grupo etilo del etilbenceno (Figura 13.24). Los protones metilo están acoplados a dos protones adyacentes y aparecen a campo alto como un triplete de áreas 1:2:1. Los protones metileno (CH_2) están acoplados a tres protones, apareciendo a campo más bajo como un cuadruplete de áreas 1:3:3:1. Esta forma de acoplamiento es característica de un grupo etilo. Como los grupos etilo son bastante frecuentes, se debería memorizar este modelo de acoplamiento. Los cinco protones aromáticos absorben alrededor de 7.2 ppm porque los sustituyentes alquilo sólo tienen un efecto pequeño en los desplazamientos químicos de los protones aromáticos. Los protones aromáticos se acoplan unos a otros de una forma complicada (Sección 13.9).



▲ **Figura 13.24**
Espectro de RMN de protón del etilbenceno. El grupo etilo aparece como un triplete a $\delta = 1.2$ ppm (—CH_3) y un cuadruplete a $\delta = 2.6$ ppm (—CH_2—). Los protones aromáticos aparecen como un multiplete próximos a $\delta = 7.2$ ppm.

13.8C El rango o intensidad del acoplamiento magnético

En el etilbenceno no hay desdoblamiento espín-espín entre los protones aromáticos y los protones del grupo etilo. Estos protones no están en átomos de carbono adyacentes, por lo que es muy difícil que haya un acoplamiento magnético, y si lo hay es muy débil.

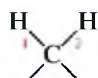


El acoplamiento magnético que produce el desdoblamiento espín-espín se produce principalmente a través de los enlaces de la molécula. La mayoría de los ejemplos de desdoblamiento espín-espín implican acoplamiento entre protones que están separados por tres enlaces, por lo que están enlazados a átomos de carbono adyacentes (*protones vecinales*).

La mayoría de los desdoblamientos espín-espín se producen entre protones de átomos de carbono adyacentes.

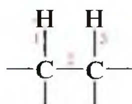
Los protones enlazados al mismo átomo de carbono (*protones geminales*) se pueden desdoblar uno a otro *sólo si no son equivalentes*. En la mayoría de los casos, los protones de un mismo átomo de carbono son equivalentes y los protones equivalentes no se pueden desdoblar uno a otro.

Enlazados al mismo carbono: dos enlaces entre protones



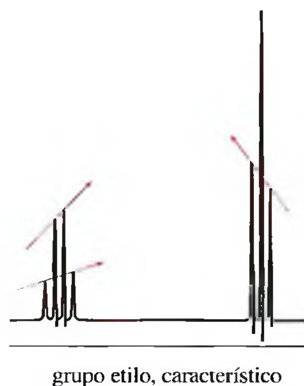
normalmente se observa desdoblamiento espín-espín (si no son equivalentes)

Enlazados a carbonos adyacentes: tres enlaces entre protones



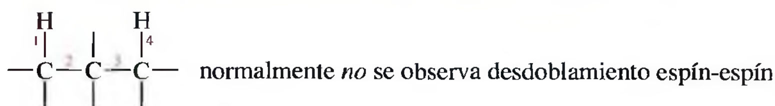
normalmente se observa desdoblamiento espín-espín (éste es el caso más frecuente)

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS
En la mayoría de los casos, los protones en un mismo átomo de carbono son equivalentes y no se desdoblan uno a otro, sin embargo, si no son equivalentes (sección 13.10), se desdoblan uno a otro.


grupo etilo, característico

▲ Figura 13.25
La «inclinación» ascendente de un multiplete con frecuencia aumenta en el sentido de los protones que causan el desdoblamiento. El cuadruplete y el triplete del etilo en el etilbenceno se inclinan uno hacia el otro.

Enlazados a carbonos no adyacentes: cuatro o más enlaces entre protones

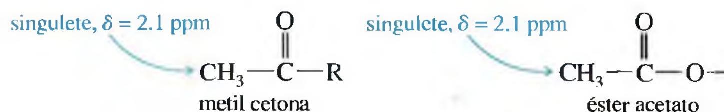


Los protones separados por más de tres enlaces generalmente no producen desdoblamiento espín-espín observable (al menos con espectrómetros de RMN de campo bajo o medio). Ocasionalmente, se produce este tipo de acoplamiento, pero es bastante inusual. De momento sólo se considerarán protones no equivalentes en átomos de carbonos adyacentes (o más próximos) para que estén acoplados magnéticamente.

Se puede observar cómo las dos señales (cuadruplete y triplete) a campos altos del espectro del etilbenceno no son muy simétricas. En general, la intensidad de los picos de un multiplete sufre una «inclinación» hacia la señal de los protones responsables del desdoblamiento. En la señal del etilo (Figura 13.25) el cuadruplete a campo más bajo se inclina hacia el triplete a campo más alto y viceversa.

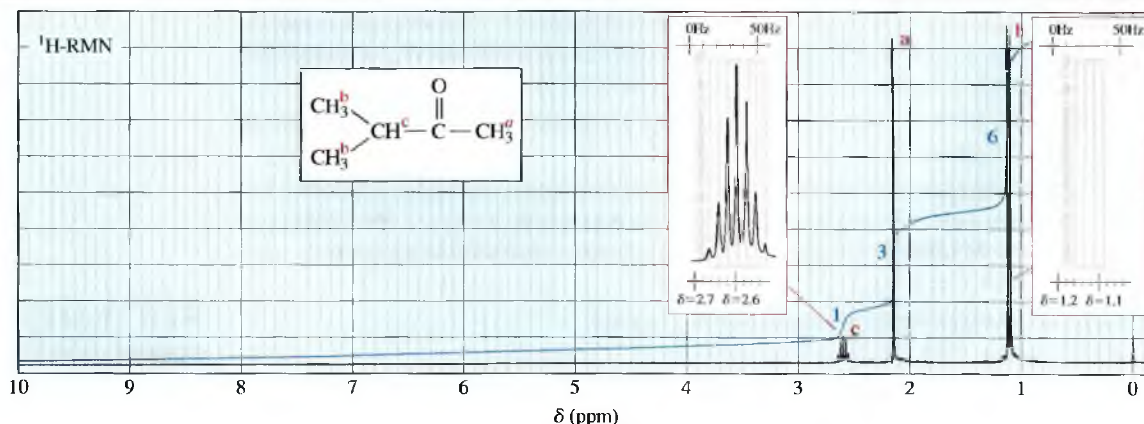
Otra característica que tiene el desdoblamiento se ve en el espectro de RMN de la metil isopropil cetona (3-metil-2-butanona) de la Figura 13.26.

Los tres protones (a) del grupo metilo enlazados al carbonilo aparecen como un singulete de área relativa 3, cercanos a $\delta = 2.1$ ppm. Las metil cetonas y los acetatos dan estos singuletes aproximadamente a $\delta = 2.1$ ppm, ya que no hay protones en los átomos de carbono adyacentes

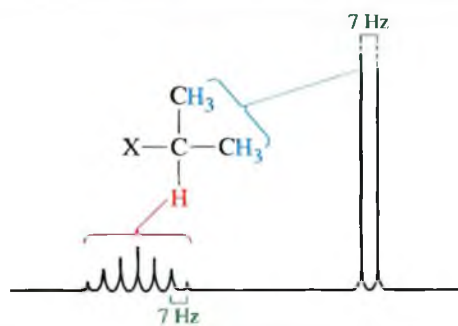


Los seis protones metilo (b) del grupo isopropilo son equivalentes; aparecen como doblete de área relativa 6 aproximadamente a $\delta = 1.1$ ppm, ligeramente desapantallados por el grupo carbonilo que está a dos enlaces de distancia. Este doblete se inclina hacia campos bajos debido a que esos protones están magnéticamente acoplados al protón metino H^c. Este doblete también se muestra enmarcado en la Figura 13.26, con la escala horizontal expandida, para mayor claridad (la escala vertical está ajustada para que los picos quepan en el recuadro).

El protón metino H^c aparece como multiplete de área relativa 1, a $\delta = 2.6$ ppm, señal que es un septuplete (siete picos) porque está acoplada a seis protones metilo adyacentes H^b.



▲ Figura 13.26
Espectro de RMN de protón de la isopropil metil cetona. El grupo isopropilo aparece como un doblete intenso a campo más alto y como un multiplete débil (un septuplete) a campo más bajo. El grupo metilo aparece como un singulete a $\delta = 2.1$ ppm.



◀ **Figura 13.27**
Representación del espectro característico del grupo isopropilo.

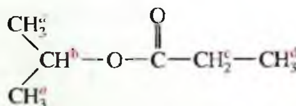
Algunos picos pequeños de este septuplete no son visibles, a no ser que se amplifique el espectro, como aparece en el cuadro expandido que se ha insertado. En la Figura 13.27 se ilustra la parte del espectro característica del grupo isopropilo. Los protones metilo dan lugar a un doblete intenso a campo más alto y el protón metino da lugar a un multiplete (normalmente es difícil contar los picos) a un campo más bajo. Los grupos isopropilo son fáciles de reconocer debido a estas señales características.

SUGERENCIA

PARA RESOLVER PROBLEMAS
Los grupos etilo e isopropilo son frecuentes. Se ha de aprender a reconocerlos a partir de las representaciones de sus acoplamientos.

ESTRATEGIAS PARA RESOLVER PROBLEMAS
Representación de un espectro de RMN

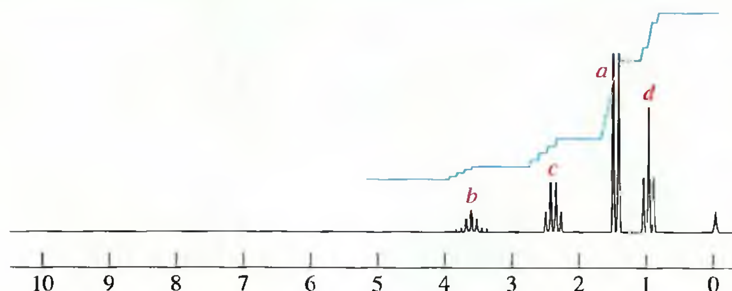
En las explicaciones anteriores sobre los espectros de RMN, se ha visto que los valores de los desplazamientos químicos pueden ser asignados a clases específicas de protones, que las áreas de los picos son proporcionales al número de protones y que los protones cercanos dan lugar a desdoblamiento espín-espín. Analizando la estructura de una molécula, con esos principios en mente, se puede predecir un espectro de RMN. El aprender a representar espectros ayudará a reconocer las características de un espectro real. El proceso no es difícil si se utiliza una aproximación sistemática. A continuación se explica un método por pasos para representar el espectro de RMN del compuesto siguiente:



1. **Determinación de cuántos tipos de protones están presentes, junto con sus proporciones.** En el ejemplo de arriba hay cuatro tipos de protones, *a, b, c* y *d*. La relación de áreas debería ser de 6:1:2:3.
2. **Estimación de los desplazamientos químicos de los protones. (La Tabla 13.3 y el Apéndice 1A sirven como guías.)** El protón *b* está en un átomo de carbono enlazado al oxígeno y debería absorber entre 3 y 4 ppm. Los protones *a* están menos apantallados por el oxígeno, probablemente entre 1 y 2 ppm. Los protones *c* están en un carbono enlazado al grupo carbonilo y deberían absorber entre 2.1 y 2.5 ppm. Los protones *d*, a tres enlaces de distancia del carbonilo, estarán menos desapantallados que los protones *c* y también que los protones *a*, los cuales están sobre un átomo de carbono más desapantallado. Los protones *d* deberían absorber alrededor de $\delta = 1.0$ ppm.
3. **Determinación de los desdoblamientos.** Los protones *a* y *b* se desdoblan unos a otros en un doblete y un septuplete, respectivamente (una característica típica del isopropilo). Los protones *c* y *d* se desdoblan unos a otros en un cuadruplete y un triplete, respectivamente (una característica típica del etilo).
4. **Resumen de cada absorción por orden, desde el campo más bajo al más alto.**

	Protón b	*Protones c*	*Protones a*	*Protones d*
área	1	2	6	3
desplazamiento químico (δ, ppm)	3-4	2.1-2.5	1-2	1
desdoblamiento	septuplete	cuadruplete	doblete	triplete

5. **Representación del espectro a partir de la información del resumen.**



Resuelva el siguiente problema para adquirir práctica en la predicción de espectros de RMN.

PROBLEMA 13.7

Represente el espectro de RMN esperado para los siguientes compuestos:

(a) $(CH_3)_2CH—O—CH(CH_3)_2$

(b) $Cl—CH_2—CH_2—C(=O)—O—CH_3$

(c) $Ph—CH(CH_3)_2$

(d) $CH_3CH_2O—C_6H_4—OCH_2CH_3$ (anillo bencénico para-sustituido)

(e) $CH_2—COOCH_2CH_3$ unido a $CH_2—COOCH_2CH_3$

13.8D Constantes de acoplamiento

Las distancias entre los picos de los multipletes pueden proporcionar información estructural adicional. Estas distancias son aproximadamente de 7 Hz en el espectro de la metil isopropil cetona (Figuras 13.26 y 13.27). Estos desdoblamientos son iguales porque *dos protones acoplados magnéticamente tienen que tener los mismos efectos uno sobre otro.* La distancia entre los picos adyacentes del multiplete de H^c (desdoblado por H^b) tiene que ser igual a la distancia entre los picos del doblete H^b (desdoblado por H^c).

La distancia entre los picos de un multiplete (medida en hertzios) se conoce como **constante de acoplamiento**. Las constantes de acoplamiento se representan por J, y la constante de acoplamiento entre H^a y H^b se representa por J_{ab}. En un espectro complicado, con muchos tipos de protones, los grupos de los protones vecinos a veces se pueden identificar midiendo sus constantes de acoplamiento. Los multipletes que tienen la misma constante de acoplamiento pueden ser debidos a grupos adyacentes de protones que se desdoblan unos a otros.

El efecto magnético que un protón ejerce sobre otro depende de los enlaces que conectan a los protones, pero no depende de la intensidad del campo magnético externo. Por este motivo, la constante de acoplamiento (medida en hertzios) no varía con la intensidad del campo del espectrómetro. Un espectrómetro de 300 MHz genera las mismas constantes de acoplamiento que otro de 60 MHz.

La Figura 13.28 muestra valores típicos de constantes de acoplamiento. La constante de acoplamiento que se observa con más frecuencia es de 7 Hz, debida al desdoblamiento de los protones unidos a átomos de carbono adyacentes pertenecientes a grupos alquilo que poseen rotación libre. Muchos de los recuadros que se insertan en las figuras de los espectros tienen una cuadrícula de 7 Hz para que sea fácil hacer la comparación.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

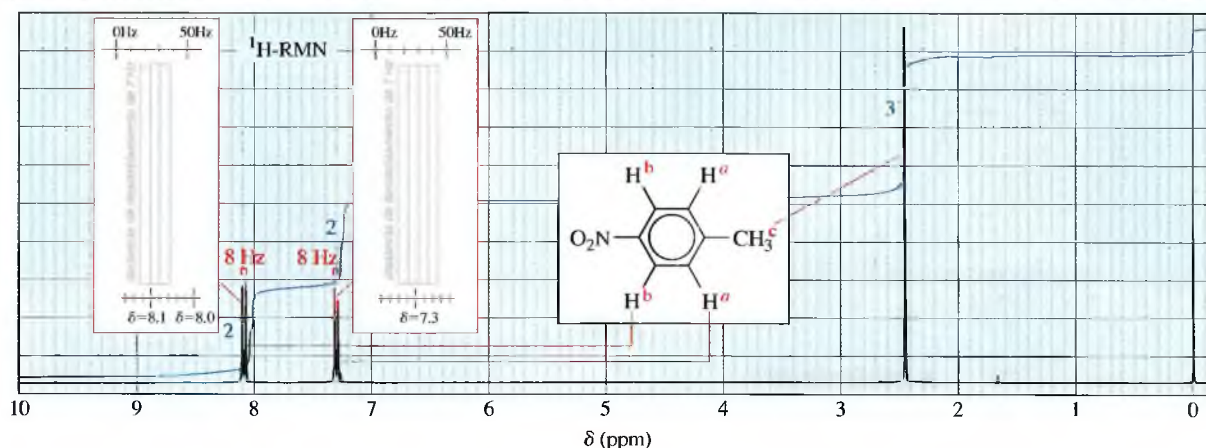
Observe si hay constantes de acoplamiento inusualmente grandes, especialmente en la región vinílica, ya que pueden indicar la estereoquímica de un doble enlace.

Las constantes de acoplamiento ayudan a distinguir los posibles isómeros de un compuesto, como en el espectro del *p*-nitrotolueno (Figura 13.29). Los protones metilo (*c*) aparecen como un singulete a $\delta = 2.5$ ppm y los protones aromáticos aparecen como un par de dobletes. El doblete centrado en $\delta = 7.3$ ppm corresponde a los dos protones aromáticos

Estructura		*J* aproximada	Estructura	*J* aproximada
H–C–C–H	(rotación libre)	7 Hz*	(*orto*)	8 Hz
H–C=C–H	(*cis*)	10 Hz	(*meta*)	2 Hz
H–C=C–H	(*trans*)	15 Hz	(alílico)	6 Hz
C=C(H)(H)	(geminal)	2 Hz		

* El valor de 7 Hz en un grupo alquilo es el promedio de la rápida rotación alrededor del enlace carbono-carbono. Si la rotación está restringida por un anillo o por grupos voluminosos, se pueden observar otras constantes de acoplamiento.

◀ **Figura 13.28**
Valores típicos de constantes de acoplamiento de protón.



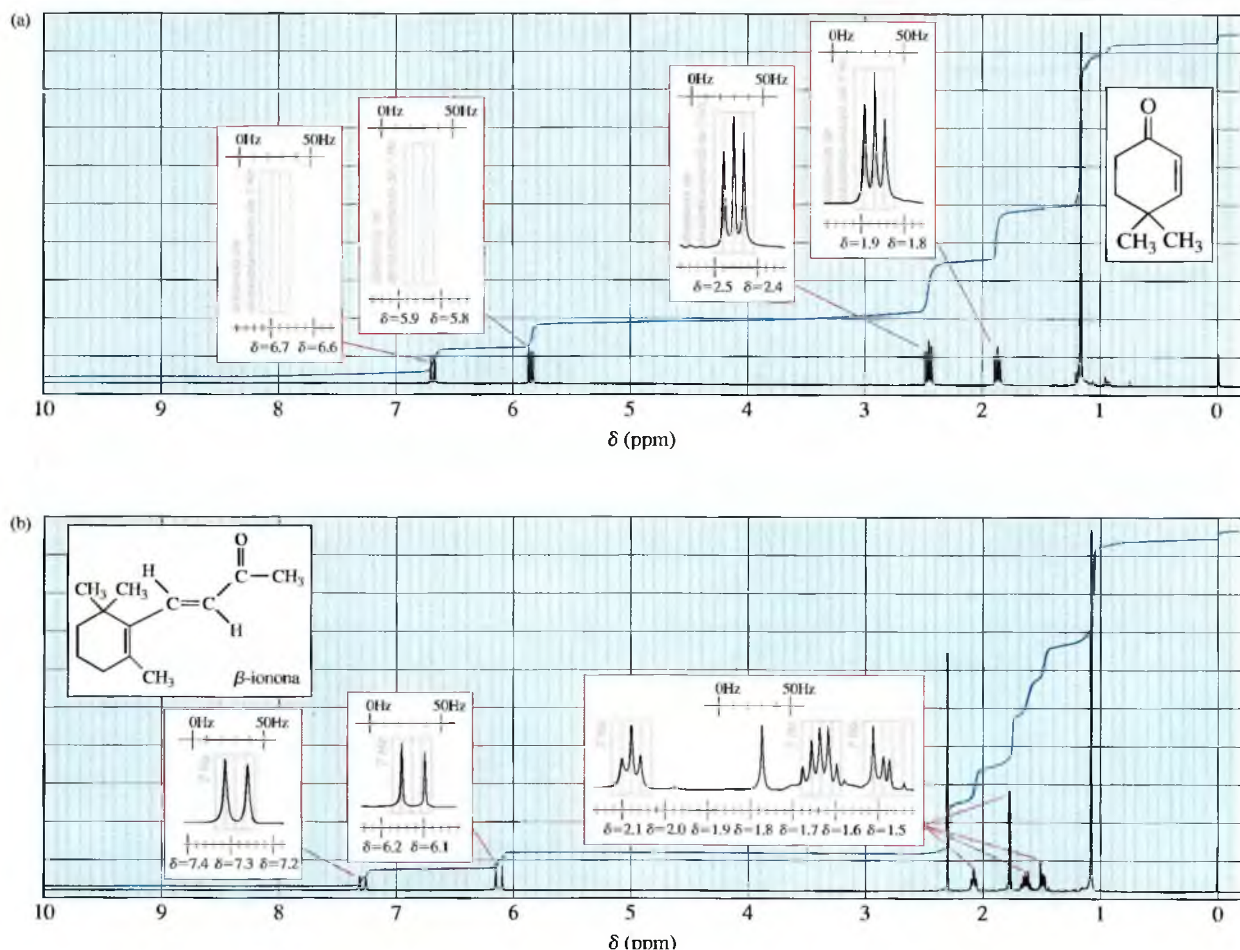
▲ **Figura 13.29**
Espectro de RMN de protón del *p*-nitrotolueno.

(*a*) en *orto* con respecto al grupo metilo. El doblete centrado en $\delta = 8.1$ ppm corresponde a los dos protones (*b*) en orto con respecto al grupo nitro, sustractor de electrones.

Cada protón *a* está acoplado magnéticamente a un protón *b*, transformando la absorción H^a en un doblete. De forma similar, cada protón *b* está acoplado magnéticamente a un protón *a*, desdoblando la absorción H^b en un doblete. La constante de acoplamiento es de 8 Hz, lo que sugiere que los protones H^a y H^b, acoplados magnéticamente, están en posición *orto* uno respecto al otro.

Los isómeros *orto* y *meta* del nitrotolueno tienen cuatro tipos distintos de protones aromáticos y el espectro de estos isómeros es muy complejo. La Figura 13.29 corresponde al isómero *para* del nitrotolueno.

Las constantes de acoplamiento también ayudan a distinguir los estereoisómeros. En la Figura 13.30a, la constante de acoplamiento de 9Hz entre los dos protones vinílicos indica que son *cis* uno respecto al otro. En la Figura 13.30b, la constante de acoplamiento de 15 Hz indica que los dos protones vinílicos son *trans*. Observe que el acoplamiento de 9 Hz parece demasiado grande para un grupo alquilo común (7 Hz), mientras que el acoplamiento de 15 Hz es más del doble de éste.



▲ Figura 13.30
(a) Espectro de RMN de protón de la 4.4-dimetilciclohex-2-en-1-ona.
(b) Espectro de RMN de protón de la β-ionona.

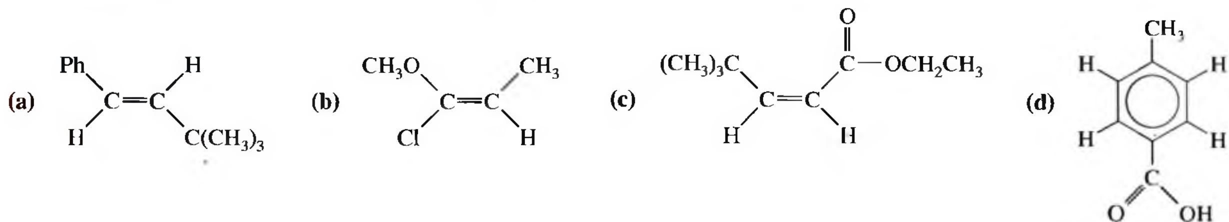
PROBLEMA 13.8

(a) Asigne los protones a los picos correspondientes del espectro de RMN de la 4,4-dimetilciclohex-2-en-1-ona. Explique el desdoblamiento que da lugar a los tripletes a $\delta = 1.8$ ppm y $\delta = 2.4$ ppm.

(b) Asigne los protones a los picos correspondientes del espectro de RMN de la β-ionona. Explique el desdoblamiento que da lugar a los tres multipletes a $\delta = 1.4$ ppm, $\delta = 1.6$ ppm y $\delta = 2.1$ ppm. Explique cómo se sabe qué multiplete corresponde a cada uno de los grupos metileno de la molécula.

PROBLEMA 13.9

Represente el espectro de RMN esperado en cada uno de los siguientes compuestos:

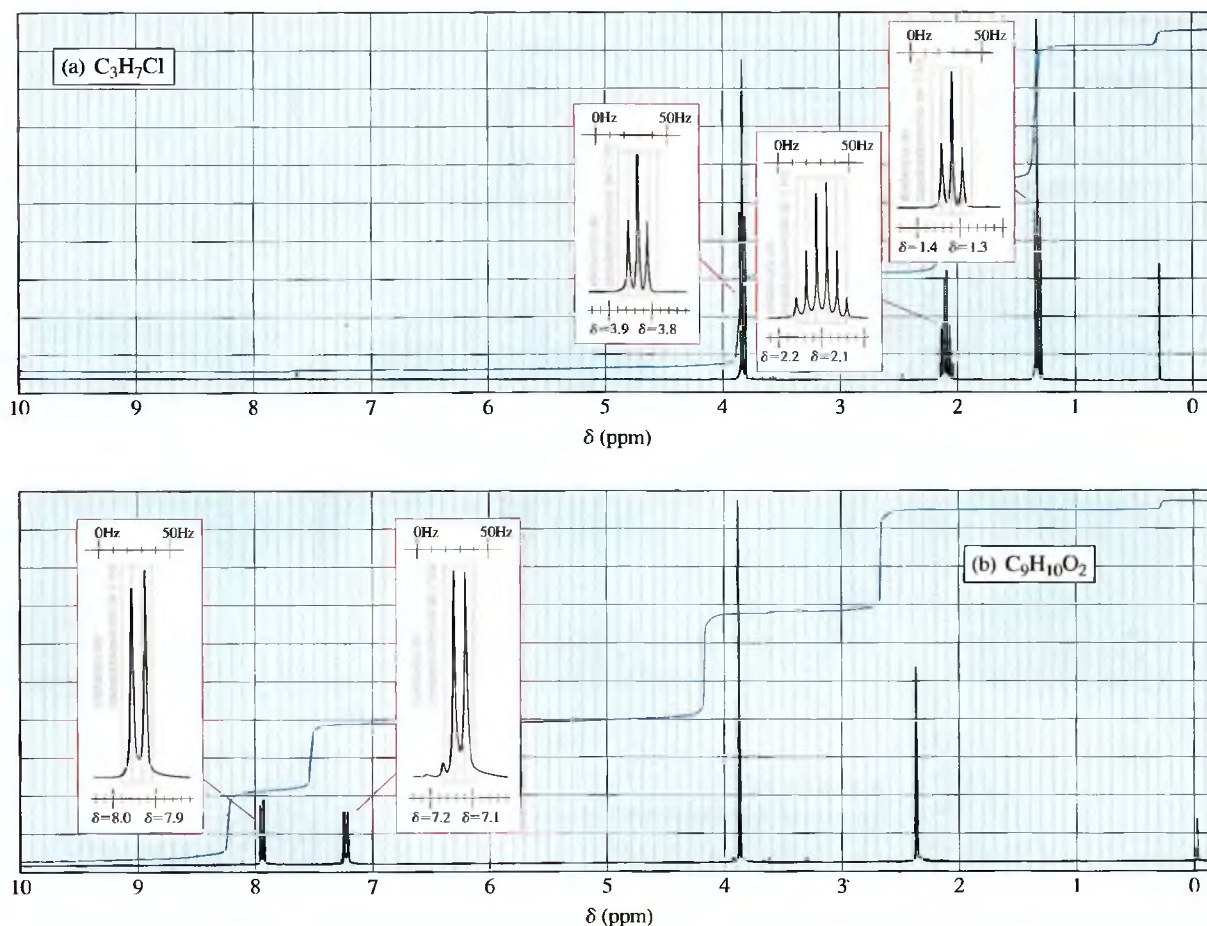


PROBLEMA 13.10

Un compuesto desconocido (C_3H_2NCl) presenta absorciones moderadamente intensas en el IR a 1 650 cm^{-1} y 2 200 cm^{-1}. Su espectro de RMN consta de dos dobletes (J = 14 Hz) a δ = 5.9 ppm y δ = 7.1 ppm. Proponga una estructura coherente con estos datos.

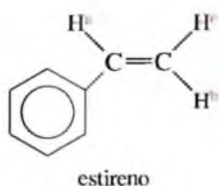
PROBLEMA 13.11

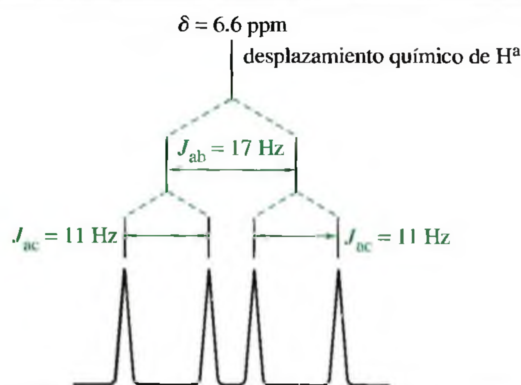
A continuación se representan dos espectros. Proponga una estructura que corresponda a cada uno de los espectros.



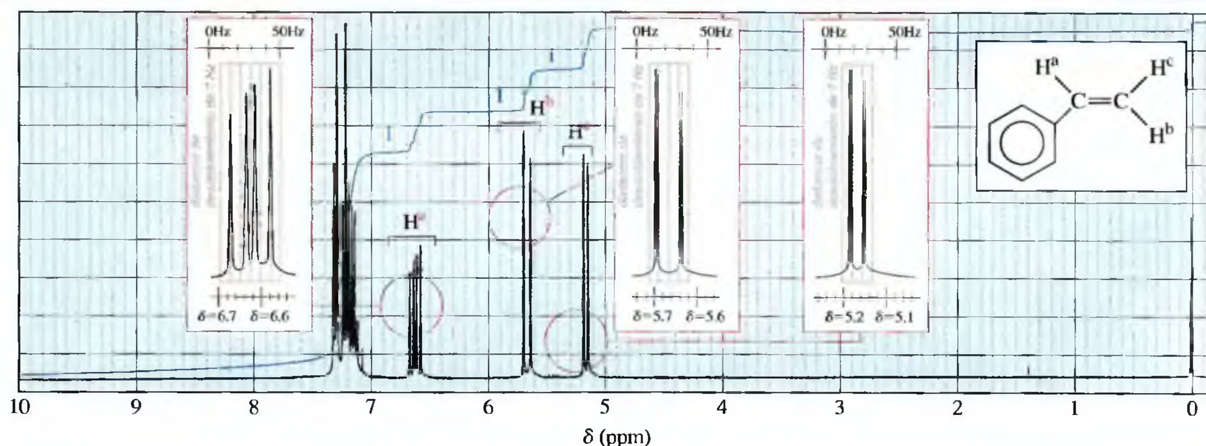
13.9 Acoplamientos complejos

Hay muchos casos de **acoplamientos complejos** donde la multiplicidad de las señales es debida a protones adyacentes de más de un tipo, con constantes de acoplamiento diferentes. Considérese el protón vinílico H^a, adyacente al anillo del grupo fenilo del estireno. El desplazamiento químico de H^a es de δ = 6.6 ppm debido a que está desapantallado por el grupo vinilo y por el anillo aromático.

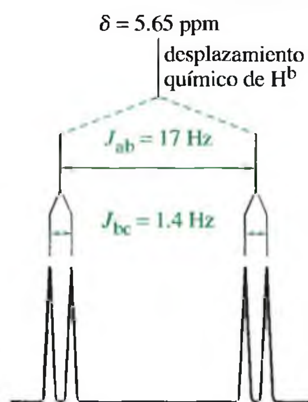




▶ **Figura 13.31**
Árbol de desdoblamiento. La señal H^a del estireno está desdoblada con una J_{ab} = 17 Hz por acoplamiento con H^b, y también desdoblada con una J_{ac} = 11 Hz, por acoplamiento con H^c.



▲ **Figura 13.32**
Espectro de RMN de protón del estireno.



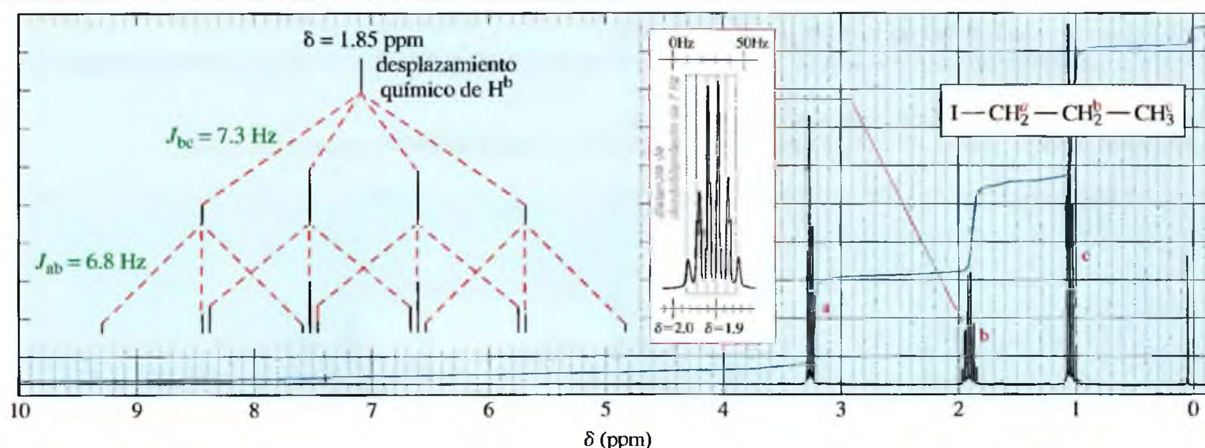
▲ **Figura 13.33**
La señal del protón H^b del estireno está desdoblada por acoplamiento con H^a(J_{ab} = 17 Hz), y también por acoplamiento con H^c(J_{bc} = 1.4 Hz).

H^a está acoplado a H^b con una constante de acoplamiento *trans* característica, J_{ab} = 17 Hz. También está acoplado al protón H^c con J_{ac} = 11 Hz. La señal H^a se desdobla en un doblete de J = 17 Hz y cada uno de estos dos picos está desdoblado, a su vez, en un doblete de J = 11 Hz, por lo que la señal resultante posee un total de cuatro picos. Este desdoblamiento complejo, denominado *doblete de dobletes*, se puede analizar mediante un diagrama conocido como *árbol de desdoblamiento*, mostrado en la Figura 13.31.

El espectro de RMN de protón del estireno está representado en la Figura 13.32. La señal de H^a, representada en la Figura 13.31, está centrada a δ = 6.6 ppm. La señal de H^b también está desdoblada debido a dos protones no equivalentes: H^a, con una constante de acoplamiento *trans*, J_{ab} = 17 Hz, y H^c con una constante de acoplamiento geminal, J_{bc} = 1.4 Hz. El doblete de dobletes de H^b, centrado a δ = 5.65 ppm, se representa en la Figura 13.33.

PROBLEMA 13.12

Represente un árbol de desdoblamiento, similar al de las Figuras 13.31 y 13.33, para el protón H^c del estireno. ¿Cuál es el desplazamiento químico del protón H^c?



▲ Figura 13.34
En el espectro de RMN del yoduro de *n*-propilo parece que hay un desdoblamiento de la señal de H^b en un sextuplete, debido a los cinco átomos de hidrógeno de los átomos de carbono adyacentes. Si se observa más detalladamente, el multiplete se ve como un sextuplete imperfecto, resultado de un desdoblamiento complejo debido a dos clases de protones (*a* y *c*) con constantes de acoplamiento similares.

A veces se produce el desdoblamiento de una señal debido al acoplamiento a dos o más clases de protones, con constantes de acoplamiento similares. En el yoduro de *n*-propilo (Figura 13.34) la señal de los protones *b* del átomo de carbono central está desdoblada por dos tipos de protones: los protones del grupo metilo (H^c) y los protones (H^a) del grupo CH_2I.

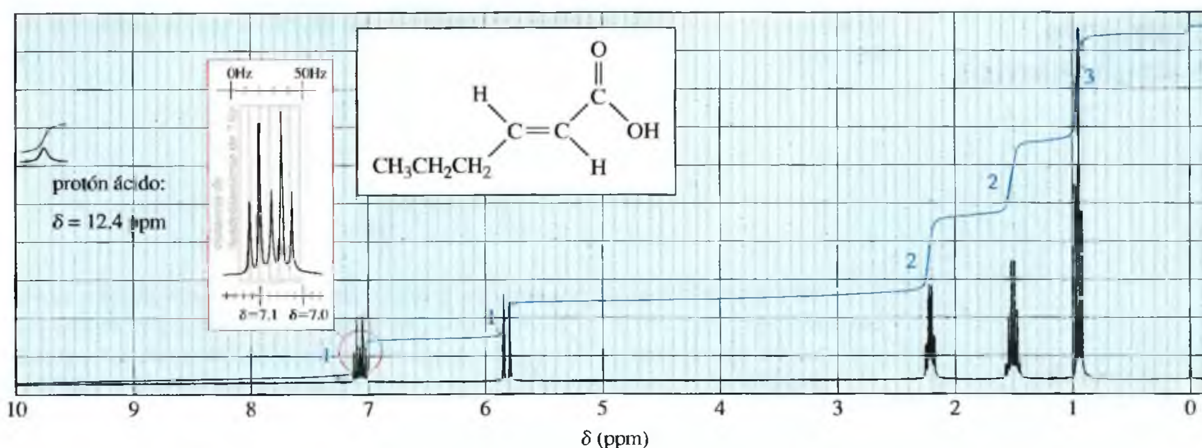
Las constantes de acoplamiento para estas dos interacciones son similares: $J_{ab} = 6.8$ Hz y $J_{bc} = 7.3$ Hz. El espectro muestra la señal de H^b como un sextuplete, como si hubiera cinco protones acoplados con H^b. La representación ampliada del recuadro muestra que no es un sextuplete perfecto. El análisis del desdoblamiento sirve para recordar que la regla $N+1$ funciona sólo en los multipletes perfectos, cuando la señal es desdoblada por protones equivalentes.

PROBLEMA 13.13

A continuación se representa el espectro del ácido *trans*-2-hexenoico.

(a) Diga qué protones corresponden a cada uno de los picos del espectro.

(b) Represente un árbol de desdoblamiento para mostrar el desdoblamiento complejo de los protones vinílicos centrados alrededor de 7 ppm. Estime los valores de las constantes de acoplamiento.



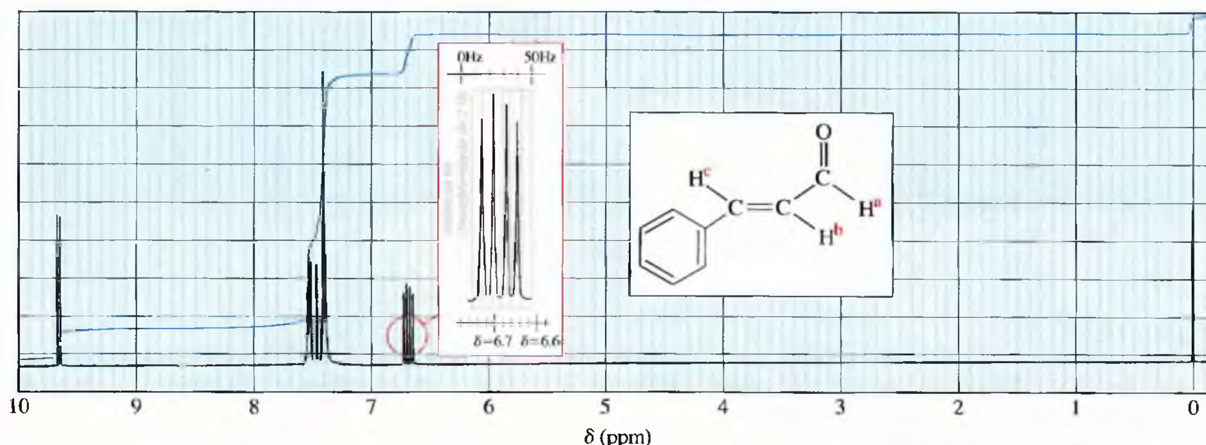
PROBLEMA 13.14

A continuación se representa el espectro de RMN del cinamaldehído.

(a) Determine los desplazamientos químicos de H^a, H^b y H^+. La señal de uno de esos protones es difícil de ver, observe detenidamente las integrales.

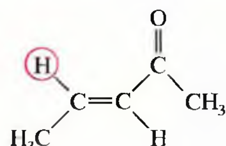
(b) Haga una estimación de las constantes de acoplamiento J_{ab} y J_{bc}.

(c) Represente un árbol de desdoblamiento para analizar la multiplicidad compleja del protón centrado a 6.7 ppm.



PROBLEMA 13.15

Considere el espectro de RMN de protón de la siguiente cetona:



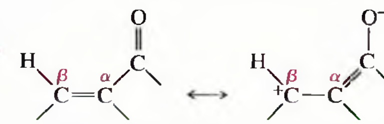
(a) Prediga el desplazamiento químico aproximado de cada tipo de protón.

(b) Prediga el número de picos en el espectro de RMN, para cada tipo de protón.

(c) Represente un árbol de desdoblamiento para mostrar la multiplicidad predicha para la señal del protón rodeado por el círculo.

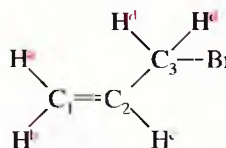
SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Los protones del carbono β de un compuesto carbonilo α,β-insaturado absorben a campos muy bajos (alrededor de 7 ppm) debido al efecto sustractor de electrones del grupo carbonilo.



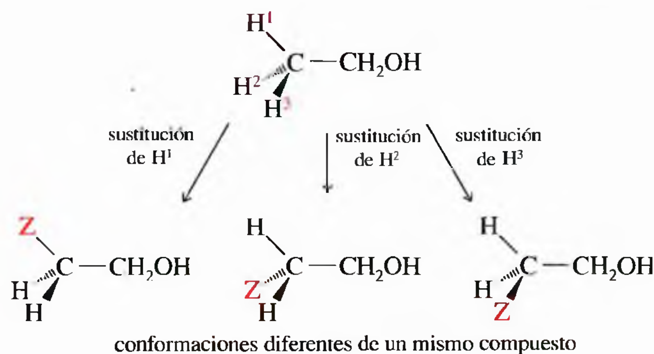
13.10 Protones estereo-químicamente no equivalentes

Las diferencias estereoquímicas con frecuencia dan lugar a desplazamientos químicos diferentes para los protones de un mismo átomo de carbono. Por ejemplo, los dos protones de C_1 del 3-bromopropeno no son equivalentes. H^a está en *cis* respecto al grupo —CH_2Br y H^b está en *trans*. H^a absorbe a $\delta = 5.3$ ppm y H^b absorbe a $\delta = 5.1$ ppm. En el bromuro de alilo hay cuatro tipos diferentes de protones (en RMN), según se puede ver en la estructura:

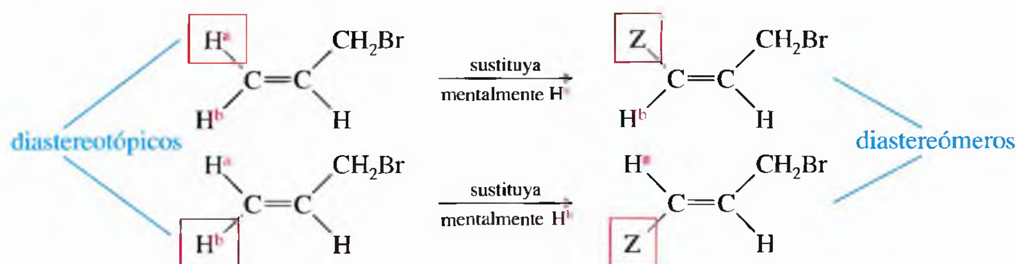


Para determinar si los protones que parecen similares son equivalentes, se sustituye mentalmente cada uno de los protones por otro átomo y *si se obtiene el mismo producto en todos los casos, después de esta sustitución imaginaria, los protones son equivalentes.*

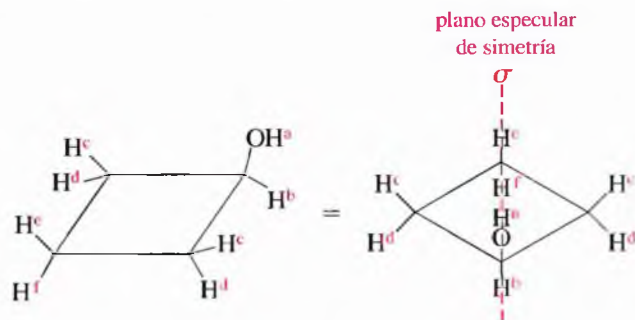
Por ejemplo, si se sustituye cualquiera de los tres protones del grupo metilo del etanol por un átomo imaginario Z, se obtiene el mismo compuesto, por tanto, estos hidrógenos son equivalentes.



Cuando esta sustitución imaginaria se aplica a los protones de C_1 del bromuro de alilo, los productos imaginarios son diferentes. Sustituyendo el hidrógeno *cis* se forma el diastereómero *cis* y sustituyendo el hidrógeno *trans* se forma el diastereómero *trans*. Como los dos productos imaginarios son diastereómeros, los protones de C_1 se conocen como protones **diastereotópicos**.



El ciclobutanol muestra también esa relación estereoquímica, ya que es un sistema cíclico. El protón hidroxílico H^a es claramente único, absorbe entre 3 y 5 ppm, dependiendo del disolvente y de la concentración. H^b también es único, absorbiendo entre 3 y 4 ppm. Los protones H^e y H^f son diastereotópicos (y absorben a campos diferentes), ya que H^e está en *cis* respecto al grupo hidroxilo, mientras que H^f está en *trans*.



Para distinguir los otros cuatro protones, se ha de tener en cuenta que el ciclobutanol tiene un plano de simetría. Los protones H^c están en *cis* respecto al grupo hidroxilo, mientras que los protones H^d están en *trans*, por lo tanto, los protones H^c son diastereotópicos con respecto a los protones H^d y los dos grupos de protones absorben a campos magnéticos diferentes, siendo capaces de desdoblar unos a otros sus respectivas señales, por acoplamiento magnético.

PROBLEMA 13.16

Utilice la sustitución imaginaria para demostrar que los protones H^c y H^d del ciclobutanol son diastereotópicos.

PROBLEMA 13.17*

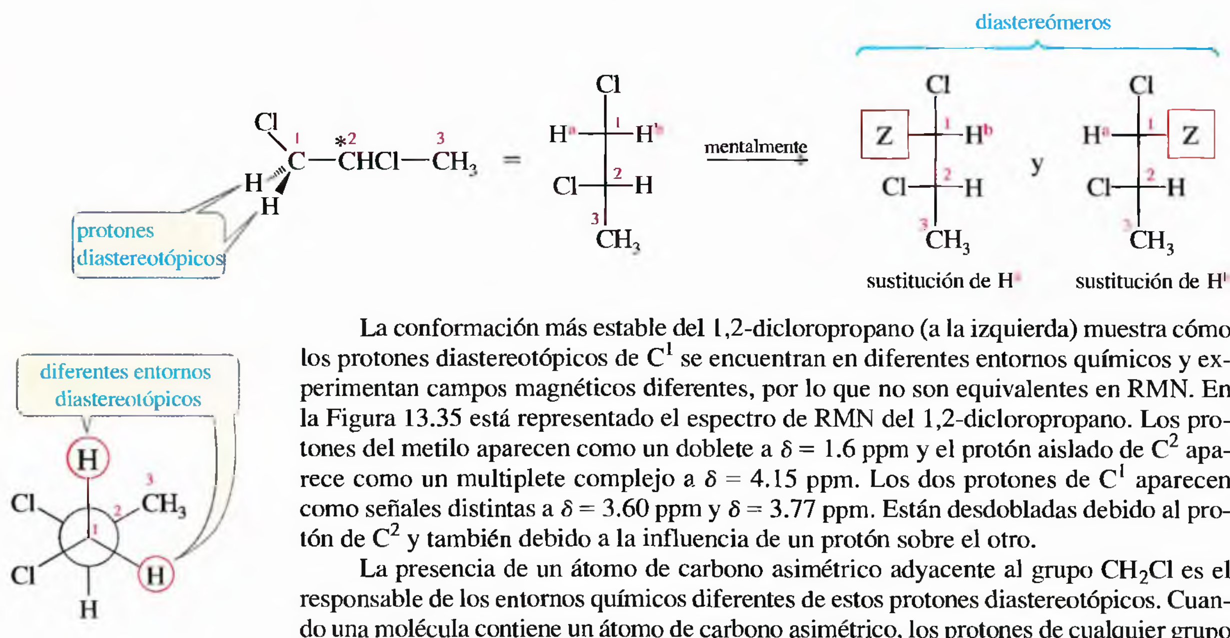
Si la sustitución imaginaria de cualquiera de dos protones forma enantiómeros, se dice que esos protones son *enantiotópicos*. La RMN no es una técnica quiral, no puede distinguir protones enantiotópicos. En RMN los protones enantiotópicos aparecen como «equivalentes».

(a) Utilice la sustitución imaginaria para demostrar que los dos protones alílicos (los de C_3) del bromuro de alilo son enantiotópicos.

(b) De manera similar, demuestre que los dos protones H^c del ciclobutanol son enantiotópicos.

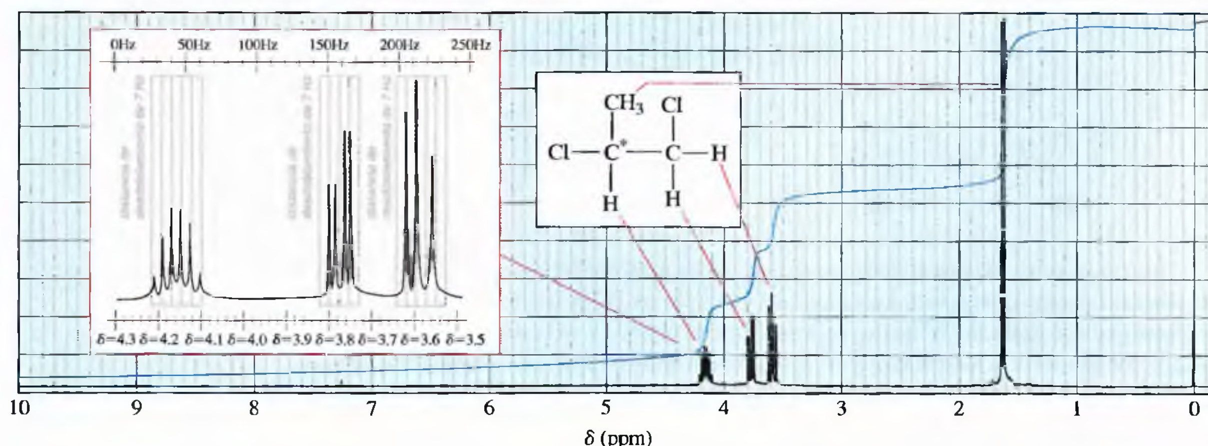
(c) ¿Qué otros protones del ciclobutanol son enantiotópicos?

El diastereotopismo también se produce en los compuestos saturados acíclicos. Por ejemplo, el 1,2-dicloropropano es un compuesto sencillo que contiene protones diastereotópicos. Los dos protones del grupo $-CH_2Cl$ son diastereotópicos, ya que las sustituciones imaginarias dan lugar a diastereómeros.



La conformación más estable del 1,2-dicloropropano (a la izquierda) muestra cómo los protones diastereotópicos de C^1 se encuentran en diferentes entornos químicos y experimentan campos magnéticos diferentes, por lo que no son equivalentes en RMN. En la Figura 13.35 está representado el espectro de RMN del 1,2-dicloropropano. Los protones del metilo aparecen como un doblete a $\delta = 1.6$ ppm y el protón aislado de C^2 aparece como un multiplete complejo a $\delta = 4.15$ ppm. Los dos protones de C^1 aparecen como señales distintas a $\delta = 3.60$ ppm y $\delta = 3.77$ ppm. Están desdobladas debido al protón de C^2 y también debido a la influencia de un protón sobre el otro.

La presencia de un átomo de carbono asimétrico adyacente al grupo CH_2Cl es el responsable de los entornos químicos diferentes de estos protones diastereotópicos. Cuando una molécula contiene un átomo de carbono asimétrico, los protones de cualquier grupo



▲ Figura 13.35
El espectro de RMN de protón del 1,2-dicloropropano presenta distintas señales para los protones metilénicos de C^1. Estos átomos de hidrógeno son diastereotópicos y son químicamente no equivalentes.

metileno, más o menos próximo, generalmente son diastereotópicos; sin embargo, en RMN, las señales de estos protones diastereotópicos se pueden resolver o no dependiendo de las diferencias de sus entornos.

PROBLEMA 13.18*

Prediga el número teórico de señales diferentes en RMN a que dan lugar cada uno de los siguientes compuestos y asígneles los desplazamientos químicos aproximados. Señale cualquier relación diastereotópica que exista entre ellos.

(a) 2-bromobutano (b) ciclopentanol

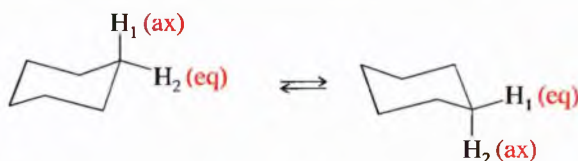
(c) Ph—CHBr—CH_2Br (d) cloruro de vinilo

13.11 Dependencia de la variable tiempo en la espectroscopía de RMN

Ya se ha visto que la RMN no proporciona una imagen instantánea de una molécula. Por ejemplo, un alquino terminal no presenta un espectro en el que se aprecie cómo las moléculas que están orientadas a lo largo del campo absorben a campo alto y las moléculas que están orientadas perpendicularmente al campo externo absorben a campo más bajo. Sólo se ve una señal cuya posición es el valor medio de los desplazamientos químicos de todas las orientaciones de las moléculas que se mueven con rapidez. En general, cualquier tipo de movimiento o cambio que se produzca con una rapidez superior a una centésima de segundo, dará lugar a un espectro de RMN promediado.

13.11A Cambios conformacionales

Este principio se ilustra en el ejemplo del espectro del ciclohexano. En la conformación silla, hay dos clases de protones: los hidrógenos axiales y los hidrógenos ecuatoriales. Los hidrógenos axiales se transforman en ecuatoriales y los hidrógenos ecuatoriales se transforman en axiales por interconversiones silla-silla. Estas interconversiones son rápidas en una escala de tiempo de RMN a temperatura ambiente. El espectro de RMN del ciclohexano sólo presenta un pico a $\delta = 1.4$ ppm, puntiagudo a temperatura ambiente, que corresponde al promedio de las señales de todos los hidrógenos de todas las conformaciones.



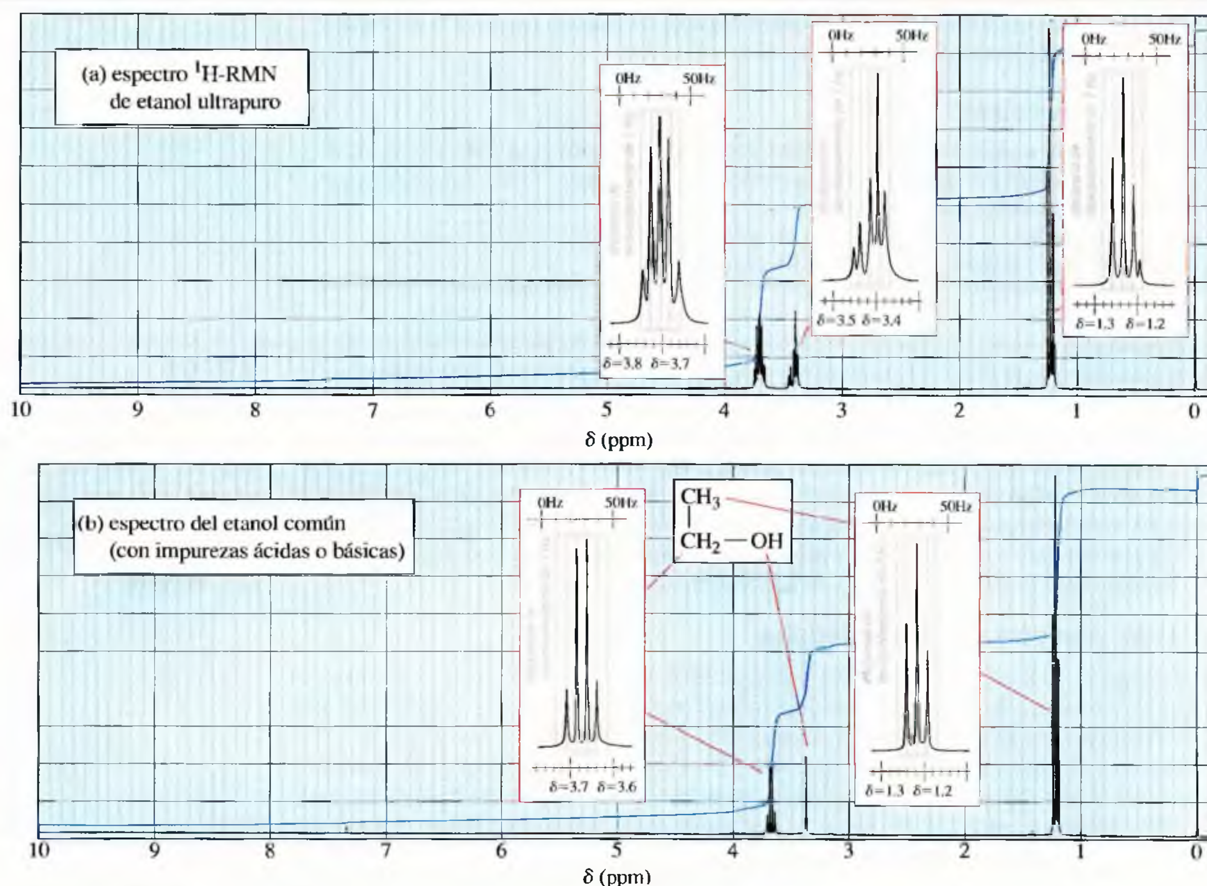
Las temperaturas bajas retrasan la interconversión silla-silla del ciclohexano. El espectro de RMN a −89°C presenta dos tipos de protones no equivalentes que se desdoblan mutuamente, dando lugar a dos bandas anchas que corresponden a las absorciones de los protones axiales y ecuatoriales. El hecho de que las bandas se amplíen se debe al desdoblamiento espín-espín entre los protones axiales y ecuatoriales del mismo átomo de carbono y de átomos de carbono adyacentes. Esta técnica de utilizar temperaturas bajas para lentificar las interconversiones conformacionales se conoce como *congelación* de las conformaciones.

La espectroscopía de RMN es útil para determinar la conformación de moléculas biológicas como los neurotransmisores. Por ejemplo, la información sobre las conformaciones de la acetilcolina se ha utilizado para diseñar análogos con rigidez conformacional que se utilizan como medicamentos para tratar la enfermedad de Alzheimer.

13.11B Transferencia rápida de protones

Protones hidroxilo Igual que en las interconversiones conformacionales, los procesos químicos con frecuencia se producen con tal rapidez que la técnica de RMN no puede observarlos. En la Figura 13.36 se representan dos espectros de RMN del etanol.

La Figura 13.36a muestra el acoplamiento entre el protón del grupo hidroxilo (—OH) y los protones metilénicos adyacentes (—CH_2—), con una constante de acoplamiento de 5 Hz. Se trata del espectro de una muestra ultrapura de etanol, que no contiene ácido, base o agua. La Figura 13.36b representa una muestra típica de etanol, con trazas de ácido o de base presentes para catalizar el intercambio de los protones del hidroxilo. No se observa desdoblamiento en la señal del protón hidroxilo debida a los protones metileno. Durante la medición por el espectrómetro de RMN, cada protón del grupo hidroxilo se encuentra ligado a un gran número de moléculas de etanol diferentes por enlaces de hidrógeno y experimenta todos los reordenamientos de espín posibles debidos al grupo



▲ Figura 13.36
Comparación del espectro de RMN del etanol puro y del espectro del etanol con trazas de impurezas ácidas (o básicas). Las impurezas catalizan un intercambio rápido del protón del grupo —OH de una molécula a otra. Este intercambio rápido del protón hidroxílico da lugar a una absorción simple, no desdoblada, correspondiente a un valor promedio del campo al que absorbe.

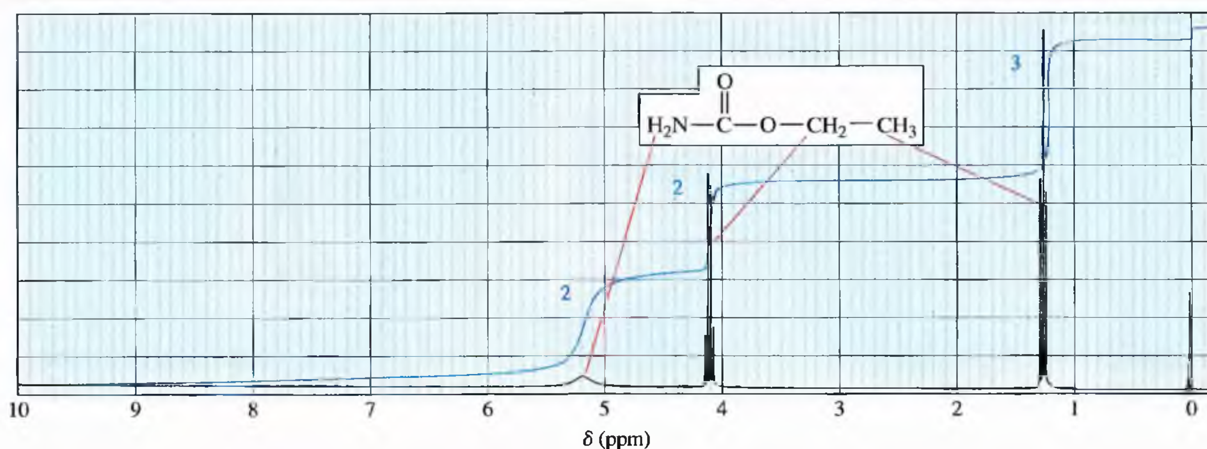
metileno. Lo que se ve es un singulete, debido a una absorción simple, no desdoblada, del protón hidroxilo que corresponde al valor medio de campo que experimenta el protón en su enlace con diferentes moléculas de etanol.

El intercambio de protones se produce en la mayoría de alcoholes y ácidos carboxílicos, y en muchas aminas y amidas. Si el intercambio es rápido (como generalmente ocurre en los protones del grupo —OH), sólo se ve una señal (habitualmente un singulete puntiagudo), cuyo valor es el promedio de todas las señales que se tendrían que producir para cada una de las diferentes situaciones moleculares. Si el intercambio es muy lento, se ve desdoblamiento. Y, finalmente, si el intercambio es moderadamente lento, se puede ver un pico ensanchado y romo.

PROBLEMA 13.19

Proponga mecanismos para mostrar el intercambio de protones entre las moléculas de etanol en:
(a) catálisis ácida **(b)** catálisis básica

Protones N—H Los protones enlazados al nitrógeno con frecuencia muestran señales anchas en RMN, debido a las velocidades moderadas de intercambio y a las propiedades magnéticas del núcleo de nitrógeno. Dependiendo de la velocidad de intercambio y de otros factores, los protones N—H pueden dar lugar a señales puntiagudas y claramente desdobladas, puntiagudas y no desdobladas (valor medio), o anchas y romas. La Figura 13.37 representa un espectro de RMN donde los protones $—NH_2$ producen una señal ancha, un pico ensanchado y romo centrado a 5.2 ppm.



▲ **Figura 13.37**
Ejemplo de un espectro de RMN de protón con una señal ancha N—H.

Como los desplazamientos químicos de los protones O—H y N—H dependen de la concentración y del disolvente, suele ser difícil decidir si un determinado pico corresponde a este tipo de protones. Se puede utilizar el intercambio de protones para identificar sus señales de RMN añadiendo a la muestra óxido de deuterio, D_2O. Cualquier hidrógeno intercambiable es sustituido rápidamente por átomos de deuterio, que no son observables en el espectro de RMN de protón.



$$R{-}O{-}H + D{-}O{-}D \rightleftharpoons R{-}O{-}D + D{-}O{-}H$$

$$R{-}NH_2 + 2D{-}O{-}D \rightleftharpoons R{-}ND_2 + 2D{-}O{-}H$$

Cuando se registra un segundo espectro RMN (después de añadir D_2O), las señales de los protones intercambiables o bien están ausentes o son mucho menos intensas.

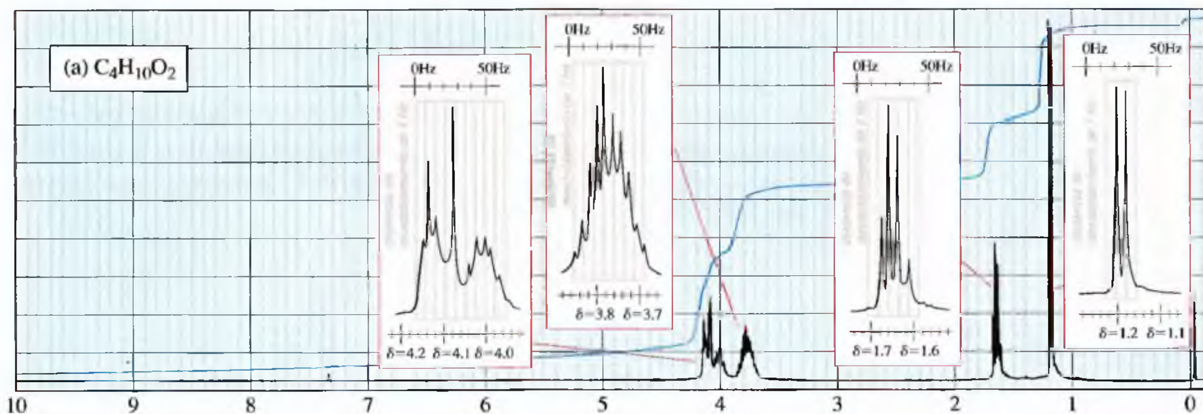
Los modelos de desdoblamiento complejo con frecuencia se pueden simplificar sustituyendo un hidrógeno por deuterio. El deuterio no es observable en RMN de proton, por lo que el espectro resultante muestra la pérdida de una señal y la simplificación de las señales de los hidrógenos adyacentes.

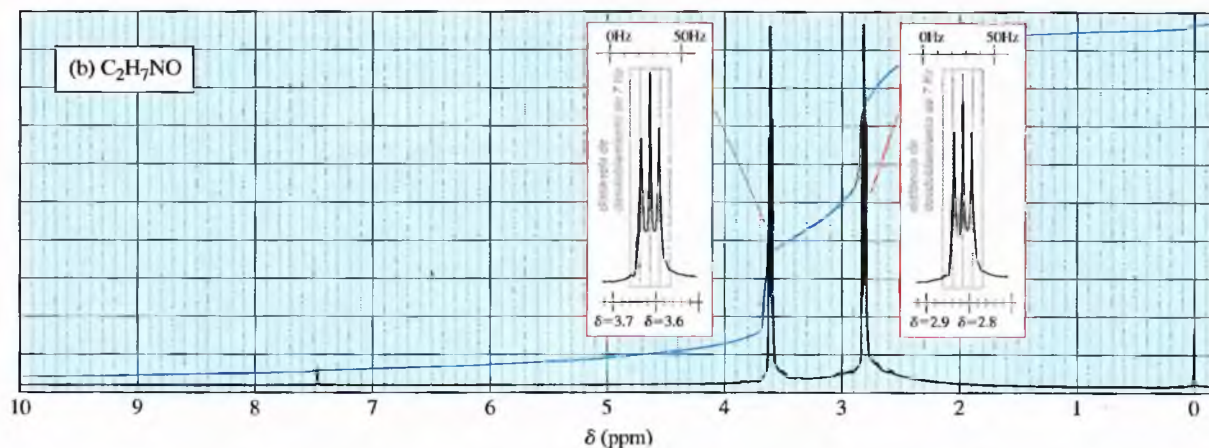
PROBLEMA 13.20

Represente el espectro RMN que se obtendría después de mezclar etanol con D_2O.

PROBLEMA 13.21

Proponga estructuras químicas y fórmulas moleculares coherentes con el siguiente espectro de RMN. En el espectro (a) explique por qué el pico a 1.7 ppm no es claramente un triplete para esta muestra pura. En el espectro (b) explique por qué algunos de los protones han desaparecido.





ESTRATEGIAS PARA RESOLVER PROBLEMAS
Interpretación de un espectro de RMN de protón

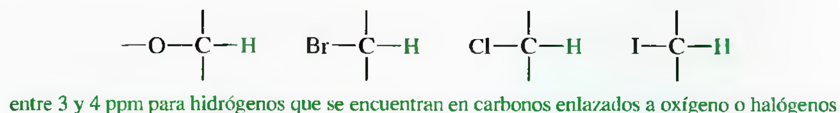
Aprender a interpretar espectros de RMN requiere practicar con un gran número de ejemplos y problemas. Los problemas del final de este capítulo ayudarán a adquirir seguridad y habilidad para resolver una estructura a partir del espectro de RMN, combinado con otro tipo de información. Esta sección proporciona algunas sugerencias que pueden ayudar a que el análisis espectral resulte más fácil.

Cuando se ve por primera vez un espectro, se han de considerar los aspectos más importantes antes de entrar en pequeños detalles. A continuación se enumeran algunas de estas características importantes.

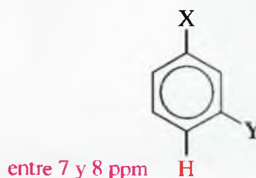
1. Si se conoce la fórmula molecular, se ha de utilizar para determinar el número de elementos de insaturación (*véase* Sección 7.3). Los elementos de insaturación sugieren la existencia de anillos, dobles enlaces o triples enlaces. Haciendo corresponder las áreas de pico integradas con el número de protones de la fórmula molecular, se obtiene el número de protones que representa cada pico individual.
2. Cualquier singulete ensanchado del espectro puede ser debido a protones —OH o —NH. Si el singulete ensanchado está desapantallado y aparece en el espectro a más de 10 ppm, probablemente el grupo —OH pertenezca a un ácido.



3. Una señal entre 3 y 4 ppm sugiere la existencia de protones en un carbono que va enlazado a un elemento electronegativo como el oxígeno o un halógeno. Los protones que estén más distantes del átomo electronegativo estarán menos desapantallados.



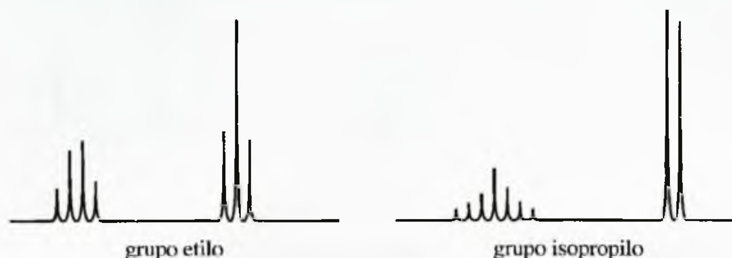
4. Las señales entre 7 y 8 ppm sugieren la presencia de un anillo aromático. Si alguna de las absorciones aromáticas está a campo mucho más bajo de 7.2 ppm, ello se debe a la presencia de un sustituyente sustractor de electrones.



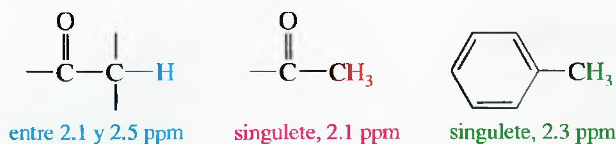
5. Las señales entre 5 y 6 ppm sugieren la presencia de protones vinílicos. Con las constantes de acoplamiento se pueden diferenciar los isómeros *cis* y *trans*.



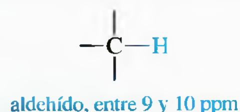
6. Se han de reconocer los grupos etilo e isopropilo (y las estructuras que tengan estos grupos) por sus modelos de multiplicidad característicos.



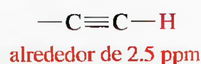
7. Las señales entre 2.1 y 2.5 ppm pueden sugerir la presencia de protones adyacentes a un grupo carbonilo o próximos a un anillo aromático. Un singulete a 2.1 ppm normalmente se debe a un grupo metilo enlazado a un grupo carbonilo.



8. Las señales entre 9 y 10 ppm sugieren la existencia de un aldehído.



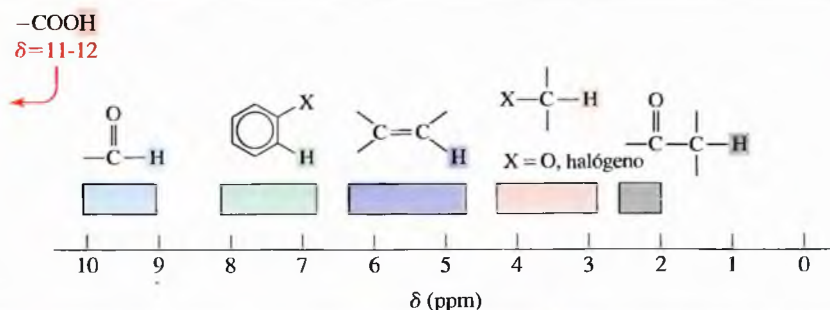
9. Una señal puntiaguda alrededor de 2.5 ppm sugiere la presencia de un alquino terminal.



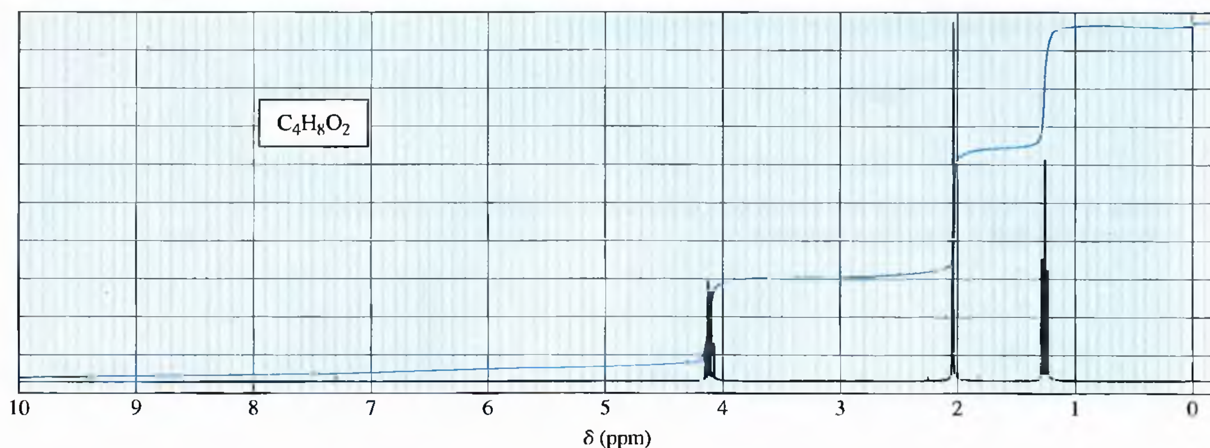
Estas sugerencias no son exactas ni completas, sino que son métodos sencillos para aprender las características más importantes del espectro de RMN de un compuesto. Estas sugerencias se pueden utilizar para representar estructuras parciales, examinando todas las formas posibles en que se pueden combinar para obtener una molécula que se corresponda con el espectro. La Figura 13.38 representa un gráfico que recoge algunos de los desplazamientos químicos más frecuentes. En el Apéndice 1A se encuentra una tabla más completa de desplazamientos químicos.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Recuerde buscar información estructural basada en:
1. número de señales;
2. desplazamientos químicos;
3. áreas de picos;
4. desdoblamiento espín-espín.



◀ Figura 13.38
Desplazamientos químicos más frecuentes en el espectro de RMN de protón.



▲ **Figura 13.39**
Espectro de RMN de protón para un compuesto de fórmula $C_4H_8O_2$.

PROBLEMA EJEMPLO

Se intentará resolver de forma aproximada el espectro de RMN de la Figura 13.39. La fórmula molecular se sabe que es $C_4H_8O_2$, lo que quiere decir que hay un elemento de insaturación (la fórmula saturada sería $C_4H_{10}O_2$). En el espectro aparecen tres tipos de protones. Las señales a 4.1 y 1.3 ppm parece que se deben a un grupo etilo, confirmado por la relación 2:3 de las integrales.

estructura parcial: $—CH_2—CH_3$

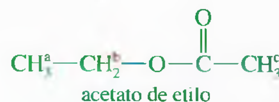
El grupo etilo probablemente esté enlazado a un elemento electronegativo, ya que los protones metileno ($—CH_2—$) absorben próximos a 4 ppm. La fórmula molecular contiene oxígeno, por lo que se supone que hay un grupo etoxi.

estructura parcial: $—O—CH_2—CH_3$

El singulete a 2.1 ppm (área = 3) podría ser debido a un grupo metilo enlazado a un grupo carbonilo. El grupo carbonilo podría ser el elemento de insaturación.

estructura parcial: $—C(=O)—CH_3$

Como en el espectro se han tenido en cuenta los ocho átomos de hidrógeno. si se consideran todas las suposiciones anteriores, se obtiene la siguiente estructura:

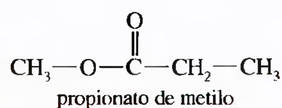


acetato de etilo

Llegando a este punto. la estructura debería ser comprobada, para estar seguros de que es coherente con la fórmula molecular, con la relación de protones dada por las integrales, con los desplazamientos químicos de las señales y el desdoblamiento espín-espín (multiplicidad). En el acetato de etilo, los protones H^a dan lugar a un triplete (por acoplamiento con el grupo adyacente CH_2, J = 7 Hz) de área 3 a 1.3 ppm. Los protones H^b dan lugar a un cuadruplete (por acoplamiento con el grupo adyacente CH_3, J = 7 Hz) de área 2 a 4.1 ppm y los protones H^c dan lugar a un singulete de área 3 a 2.1 ppm.

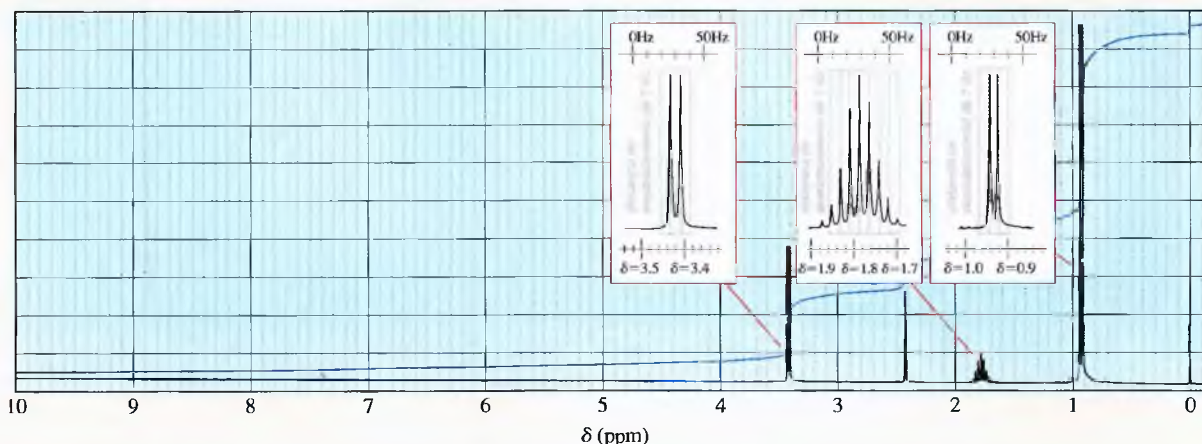
PROBLEMA 13.22

Represente el espectro de RMN esperado del propionato de metilo e indique en qué se diferencia del espectro del acetato de etilo.



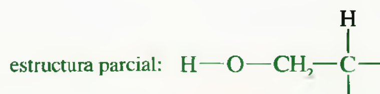
PROBLEMA RESUELTO 13.4

Proponga una estructura para el compuesto de fórmula molecular $C_4H_{10}O$ cuyo espectro de RMN de protón se representa a continuación.



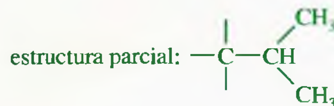
SOLUCIÓN

La fórmula molecular $C_4H_{10}O$ indica que no hay elementos de insaturación. En el espectro aparecen cuatro tipos de hidrógenos, en la relación 2 : 1 : 1 : 6. El singulete (de un protón) a 2.4 ppm podría ser debido a un grupo hidroxilo y la señal (de dos protones) a 3.4 ppm corresponde a protones del átomo de carbono que está enlazado al oxígeno. La señal de 3.4 ppm es un doblete, lo que implica que el átomo de carbono adyacente está enlazado a un hidrógeno.

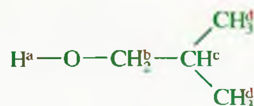


(Como no se puede estar seguro de que la absorción a 2.4 ppm se deba a un grupo hidroxilo, se podría añadir a la muestra D_2O. Si la absorción a 2.4 ppm representa un grupo hidroxilo, debería desaparecer o ser menos intensa.)

Las señales a 1.8 y 0.9 ppm son iguales a las de un grupo isopropilo. La relación de la integral de 1: 6 respalda esta suposición. Como el protón del metino (—CH—) del grupo isopropilo absorbe a un campo alto, el grupo isopropilo tiene que ir enlazado a un átomo de carbono en lugar de a un oxígeno.



Estas dos estructuras parciales hacen un total de seis átomos de carbono (en la fórmula molecular hay cuatro), por lo que hay dos carbonos que aparecen en las dos estructuras parciales. Si se hace una composición de las dos estructuras parciales, se obtiene el alcohol isobutílico:



Esta estructura se ha de comprobar para estar seguros de que corresponde a la fórmula molecular correcta y que es coherente con toda la información que se desprende del espectro de RMN (Problema 13.23).

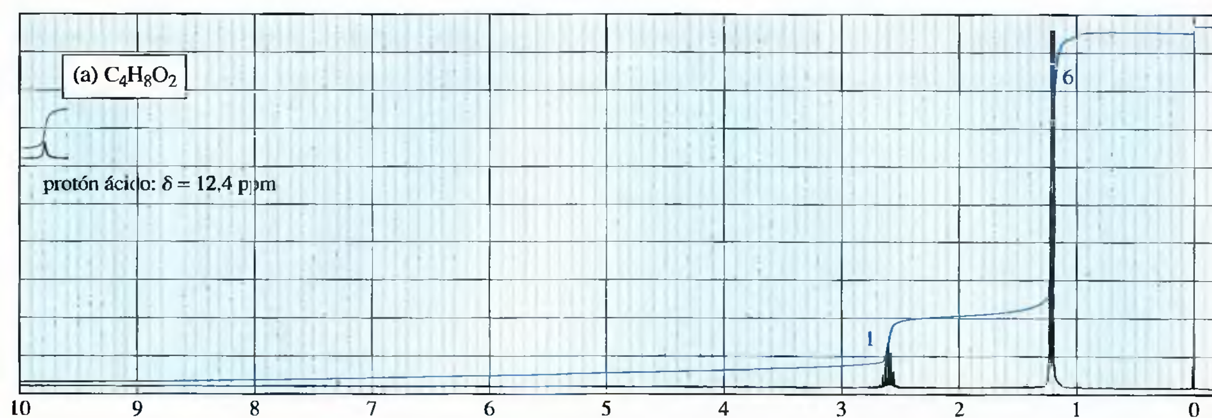
PROBLEMA 13.23

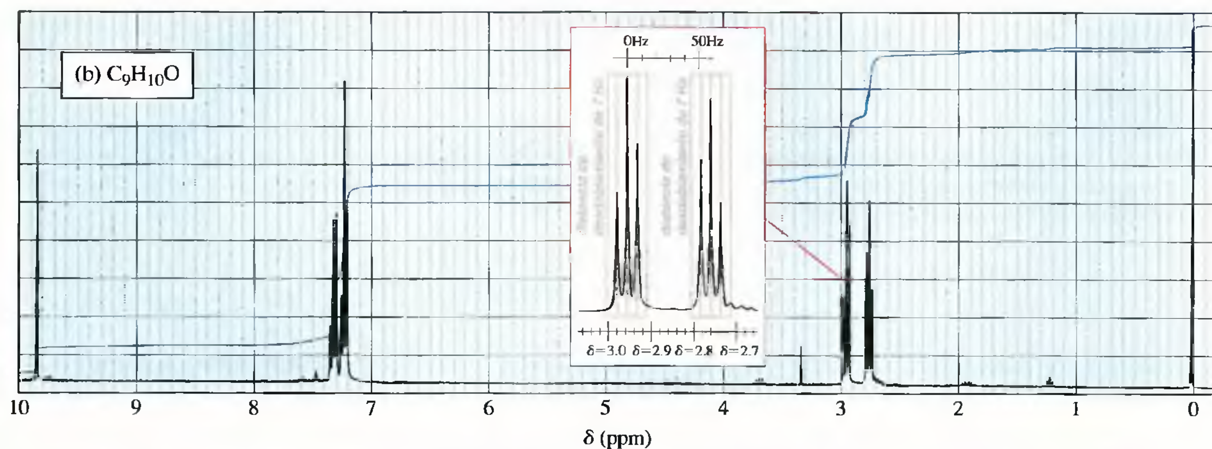
Dé las asignaciones espectrales de los protones del alcohol isobutílico (Problema resuelto 13.4); por ejemplo:

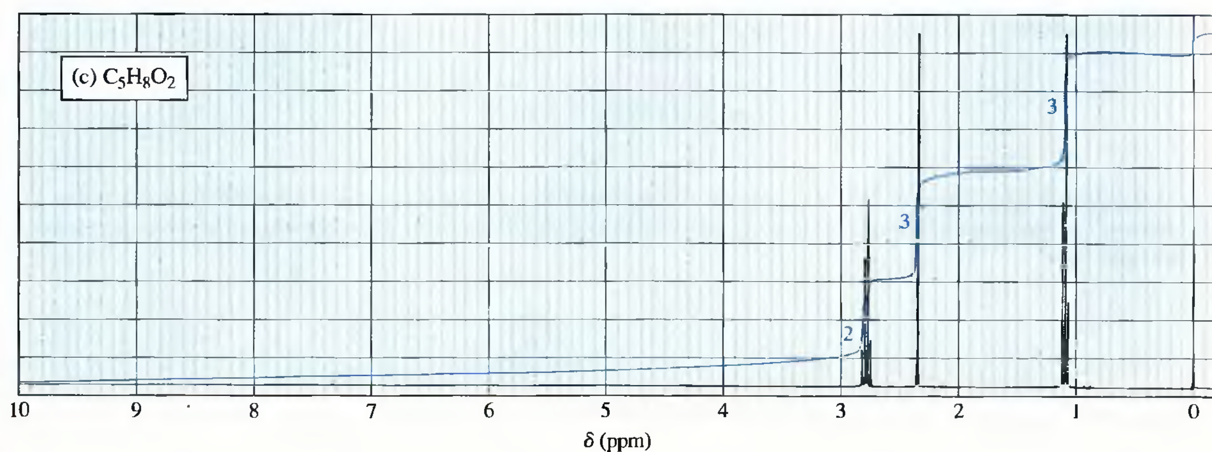
H^a es un singulete, de área = 1, a 2.4 ppm.

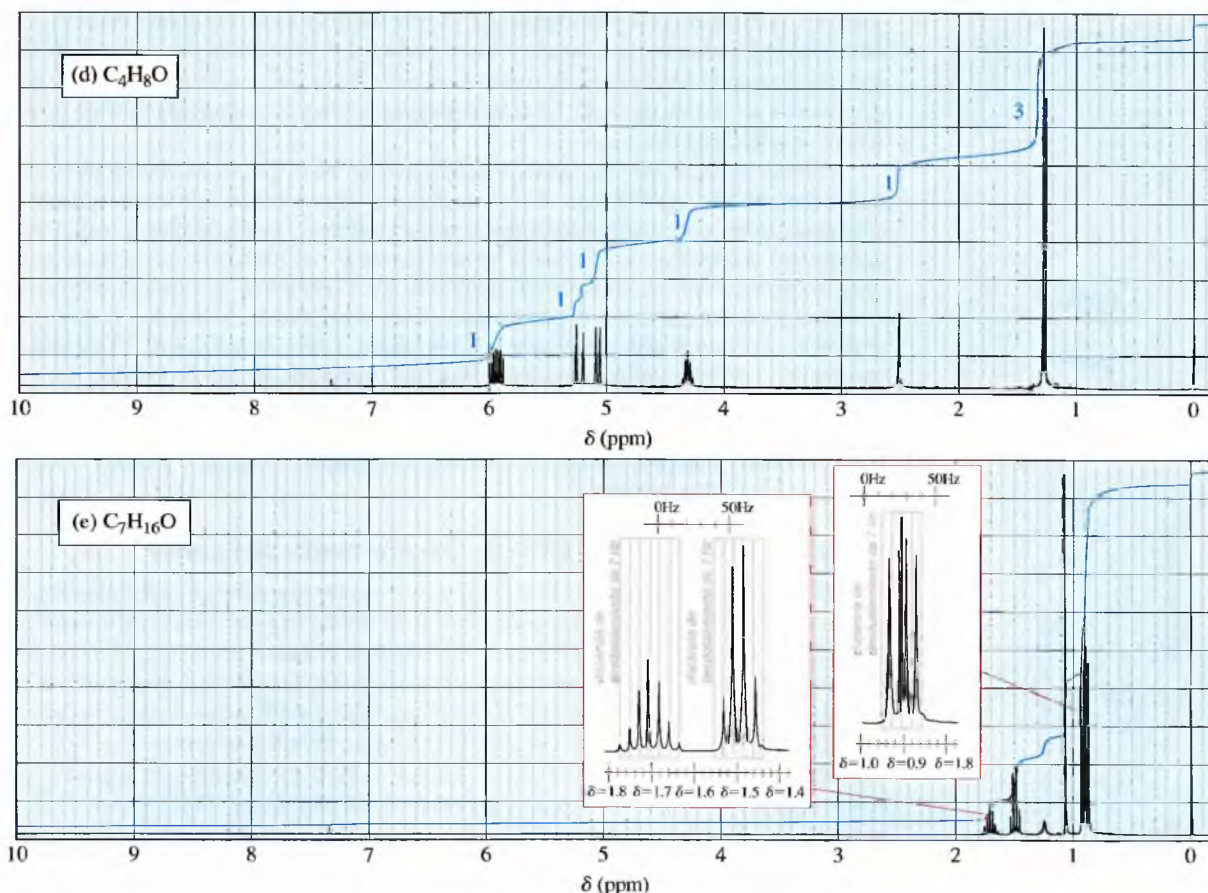
PROBLEMA 13.24

A continuación se representan cinco espectros de RMN de protón, junto con sus fórmulas moleculares. En cada caso, proponga una estructura que sea coherente con el espectro.









13.12 Espectroscopía de RMN de carbono-13

¿Dónde absorbe un grupo carbonilo en RMN? ¿Dónde absorbe un alquino interno? En RMN de protón, los dos grupos anteriores no son observables. Algunas veces se puede *intuir* su presencia: si el grupo carbonilo va enlazado a un protón (aldehído), el pico entre 9 y 10 ppm alerta sobre su presencia. Si el átomo de carbono adyacente tiene hidrógenos, sus señales entre 2.1 y 2.5 ppm son indicativas, pero todavía no se puede asegurar la presencia del grupo carbonilo. Un alquino interno es incluso más difícil de prever, ya que no hay absorciones distintivas en la RMN de protón y, generalmente, tampoco en IR.

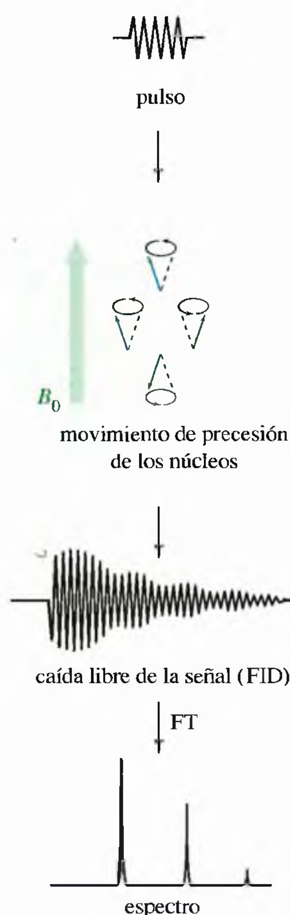
El desarrollo de la espectroscopía de RMN de transformada de Fourier hizo posible la RMN de carbono-13 (^{13}C-RMN) y los espectrómetros superconductores de campo alto han hecho posible que esta espectrometría sea tan útil como la RMN de protón (^{1}H-RMN). La RMN de carbono determina el entorno magnético de los átomos de carbono. Los átomos de carbono de los carbonilos, los átomos de carbono de los alquinos y los átomos de carbono aromáticos tienen desplazamientos químicos característicos en el espectro de ^{13}C-RMN.

13.12A Sensibilidad de la RMN de carbono

La RMN de carbono ha tardado más tiempo que la RMN de protón en convertirse en una técnica rutinaria, debido a que las señales de RMN de carbono son mucho más débiles que las de protón. Aproximadamente el 99% de los átomos de carbono en una muestra natural son isótopos ^{12}C. Este isótopo tiene un número par de protones y un número par de neutrones, por lo que no tiene espín magnético y no puede dar lugar a señales en RMN. El isótopo menos abundante ^{13}C tiene un número impar de neutrones, dando lugar a un espín magnético de $\frac{1}{2}$, igual que el protón. Como sólo el 1% de los átomos de

carbono de la muestra son isótopos ^{13}C, la sensibilidad de la ^{13}C-RMN disminuye en un factor de 100. Además, la relación giromagnética del ^{13}C sólo es un cuarto de la del protón, por lo que la frecuencia de resonancia del ^{13}C (a un campo magnético determinado) sólo es un cuarto de la de ^{1}H-RMN. Esta relación giromagnética más pequeña hace que la sensibilidad decrezca.

Como la ^{13}C-RMN es menos sensible que la ^{1}H-RMN, se necesitan técnicas especiales para obtener un espectro. Si se opera con el espectrómetro de forma normal (conocida como *onda continua*), las señales son muy débiles y se pierden en el ruido de fondo del aparato. Sin embargo, cuando se hace el promedio de muchos espectros (acumulaciones), las señales del ruido tienden a cancelarse y las señales de la muestra se refuerzan. Si se hacen varios espectros y se almacenan en un computador, se pueden promediar y representar el espectro acumulado por el computador. Como la técnica de ^{13}C-RMN es mucho menos sensible que la técnica de ^{1}H-RMN, generalmente se promedian varios cientos o miles de espectros (dependiendo de la cantidad de muestra disponible) para obtener un resultado aceptable. Como se necesitan varios minutos para explorar cada espectro de onda continua, este procedimiento, mediante promedios, es largo y tedioso. Afortunadamente, hay un método mejor.



▲ **Figura 13.40**
El espectrómetro de RMN de transformada de Fourier genera un pulso de radiofrecuencia próximo a la frecuencia de resonancia de los núcleos. Cada núcleo sufre un movimiento de precesión a una determinada frecuencia de resonancia, dando lugar a una señal de caída libre (FID). Muchas de estas FID transitorias se acumulan y promedian en un período de tiempo corto. Un computador realiza la transformada de Fourier (TF) de la FID promediada, dando lugar al espectro que se representa en un gráfico.

13.12B Espectroscopía RMN de transformada de Fourier

Cuando los núcleos magnéticos se colocan en un campo magnético y se irradian con un pulso de radiofrecuencia próximo a su frecuencia de resonancia, los núcleos absorben parte de la energía y sufren movimientos de precesión (como si fueran pequeñas peonzas) a sus correspondientes frecuencias de resonancia (Figura 13.40). Esta precesión de muchos núcleos a frecuencias ligeramente diferentes produce una señal compleja que decae a medida que los núcleos pierden la energía que han ganado del pulso de radiofrecuencia. Este fenómeno se denomina «decrecimiento o decaimiento inductivo libre, o caída libre de la señal», más comúnmente conocido por el término inglés ***free induction decay*** (**FID**), el cual viene representado por una señal compleja (FID) que contiene toda la información que se necesita para calcular un espectro. La **FID** puede ser grabada por un receptor de radio y un computador en 1 o 2 segundos, de tal manera que en pocos minutos se pueden registrar y promediar muchos FID. Un computador transforma las transiciones promediadas en un espectro.

La *transformada de Fourier* (FT) es el método matemático que se utiliza para computar el espectro a partir de la FID. Esta técnica de irradiar con pulsos de radiofrecuencia y registrar transiciones se llama ***espectroscopía de transformada de Fourier***. Un espectrómetro de transformada de Fourier normalmente es más caro que un espectrómetro de onda continua, ya que ha de tener un computador bastante sofisticado con capacidad para almacenar miles de transiciones complicadas. Un buen instrumento de ^{13}C-RMN generalmente también tiene capacidad para hacer espectros de ^{1}H-RMN[2]. La técnica de transformada de Fourier, cuando se utiliza con la espectroscopía de protón, produce buenos espectros con cantidades muy pequeñas de muestra (a veces de menos de un miligramo[3]).

13.12C Desplazamientos químicos del carbono

La Figura 13.41 representa intervalos característicos de desplazamientos químicos para átomos de carbono de moléculas orgánicas. El Apéndice 1C proporciona una tabla más detallada de desplazamientos químicos del carbono. Los desplazamientos químicos del carbono generalmente son de 15 a 20 veces superiores a los desplazamientos químicos del protón, lo cual es lógico debido a que el átomo de carbono está un átomo más cerca del

---

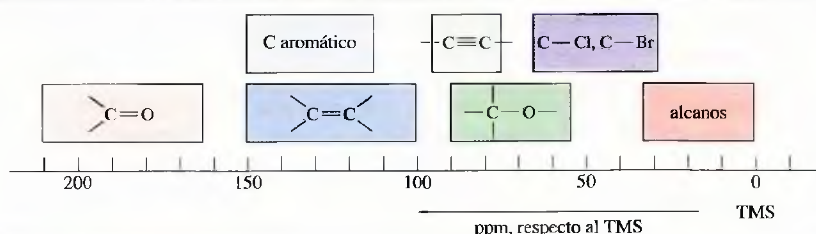
[2] *Nota de los traductores:* en los espectrómetros modernos, si el aparato dispone de la sondas adecuadas, se pueden detectar no sólo ^{1}H y ^{13}C, sino también ^{19}F, ^{31}P, ^{15}N y muchos otros isótopos magnéticamente activos de la tabla periódica.

[3] *Nota de los traductores*: esto es posible sólo en aparatos de alto campo con gran sensibilidad, y después de acumular y promediar un elevado número de transiciones o FID. Lo normal en aparatos de 300 MHz es trabajar con cantidades de 1 a 10 mg/0.7 mL de disolvente (dependiendo del peso molecular del soluto) para el caso del ^{1}H y con cantidades algo superiores para el caso del ^{13}C, debido a su menor abundancia isotópica. Con cantidades inferiores de muestra debe trabajarse, tal como se ha dicho, con espectrómetros de mayor frecuencia y sensibilidad.

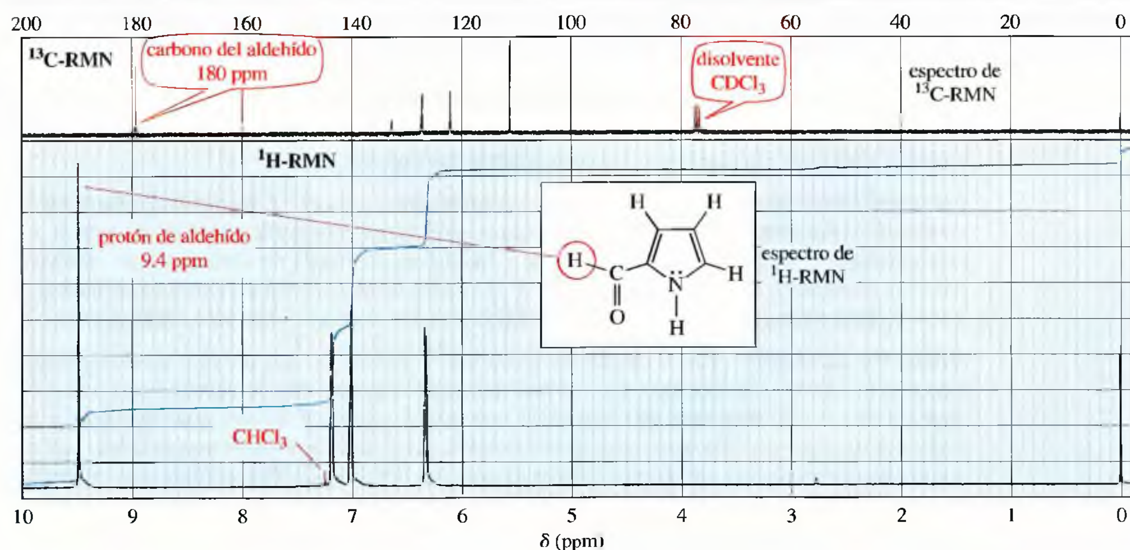
grupo apantallante o desapantallante que el átomo de hidrógeno enlazado a él. Por ejemplo, el protón del grupo aldehído absorbe aproximadamente a $\delta = 9.4$ ppm en el espectro de ^{1}H-RMN y el átomo de carbono carbonílico absorbe aproximadamente a 180 ppm respecto al TMS en el espectro de ^{13}C. La Figura 13.42 compara el espectro de protón y de carbono de un aldehído complejo para indicar la relación que hay entre los desplazamientos químicos del protón y del carbono.

Los espectros de protón (inferior) y de carbono (superior) de la Figura 13.42 están calibrados para una anchura del espectro de protón de 10 ppm y para una amplitud del espectro de ^{13}C de 200 ppm (20 veces mayor). En esta figura se puede observar que los picos correspondientes de los dos espectros casi coinciden; esta proporcionalidad entre los desplazamientos químicos del ^{13}C-RMN y ^{1}H-RMN es una aproximación que permite hacer una primera estimación del desplazamiento químico de un átomo de carbono. Por ejemplo, el pico para el *protón* del aldehído está a $\delta = 9.5$ ppm en el espectro de protón, por lo que se podrá estimar que el pico para el *carbono* del grupo aldehído tenga un desplazamiento químico entre 15 y 20 veces superior (entre 144 y 192 ppm) en el espectro de carbono. La posición real está a 180 ppm.

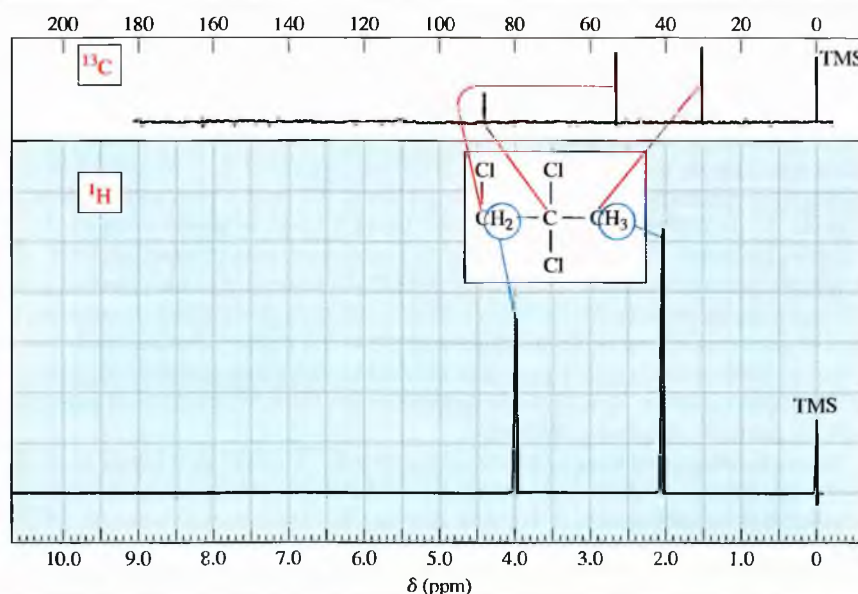
Observe también el triplete a 77 ppm en el espectro de ^{13}C-RMN de la Figura 13.42. Ésta es la señal del carbono del cloroformo deuterado ($CDCl_3$), desdoblada en tres picos del mismo tamaño por acoplamiento con el átomo de deuterio. El cloroformo deuterado ($CDCl_3$) es un disolvente habitual en ^{13}C-RMN, ya que el espectrómetro puede establecer como referencia externa fija o *lock* la señal del deuterio a una frecuencia de resonancia diferente de la del carbono. La señal del disolvente $CDCl_3$ es común en los espectros de RMN de carbono.



◀ **Figura 13.41**
Tabla de valores de desplazamientos químicos aproximados para ^{13}C-RMN. La mayoría de estos valores para un átomo de carbono son 15 a 20 veces el desplazamiento químico de un protón que estuviese enlazado a ese átomo de carbono.



▲ **Figura 13.42**
Espectro de ^{1}H-RMN (inferior) y ^{13}C-RMN (superior) de un aldehído heterocíclico. Observe la correlación entre los desplazamientos químicos en los dos espectros. El espectro de protón tiene una anchura de barrido de 10 ppm y el espectro de carbono tiene una anchura de 200 ppm.



▶ **Figura 13.43**
Espectro de protón y ^{13}C-RMN del 1,2,2-tricloropropano

La espectroscopía de RMN es una técnica importante para determinar estructuras en tres dimensiones de proteínas en solución. Esta técnica combina experimentos especializados que utilizan la espectroscopía de ^{1}H-RMN y de ^{13}C-RMN.

Como los efectos de los desplazamientos químicos son superiores en ^{13}C-RMN, un grupo sustractor de electrones tiene una importancia sustancial en el desplazamiento químico de un átomo de carbono en beta (segundo carbono del enlace) con respecto a ese grupo. Por ejemplo, la Figura 13.43 muestra el espectro de ^{1}H-RMN y de ^{13}C-RMN del 1,2,2-tricloropropano. El carbono del metilo (CH_3) absorbe a 33 ppm con respecto al TMS, ya que los dos átomos de cloro del carbono adyacente —CCl_2— tienen un efecto inductivo sustancial sobre el carbono del metilo. El desplazamiento químico δ de este carbono del metilo es aproximadamente 15 veces superior al de los protones a los que va enlazado (2.1 ppm), de acuerdo con la predicción anterior. De forma similar, el desplazamiento químico del carbono —CH_2Cl (56 ppm) es aproximadamente 15 veces superior al de sus protones (δ = 4.0 ppm). A pesar de que el CCl_2 no tiene protones, el protón del grupo —$CHCl_2$ generalmente absorbe alrededor de 5.8 ppm. La absorción del carbono a 87 ppm es aproximadamente igual a 15 veces el desplazamiento de este protón.

13.12D Diferencias importantes entre las técnicas de protón y de carbono

La mayor parte de las características de la espectroscopía ^{13}C-RMN son similares a las de la técnica ^{1}H-RMN, sin embargo, hay dos diferencias importantes.

Frecuencia de operación La relación giromagnética para el ^{13}C es aproximadamente un cuarto de la del protón, por lo que la frecuencia de resonancia también será de un cuarto. Un espectrómetro con un campo magnético de 70 459 gauss necesita un transmisor de 300 MHz para los protones y de 75.6 MHz para el ^{13}C. Un espectrómetro con un campo magnético de 14 092 gauss necesita un transmisor de 60 MHz para los protones y de 15.1 MHz para el ^{13}C.

Áreas de los picos Las áreas de los picos de ^{13}C-RMN no son necesariamente proporcionales al número de carbonos que las han generado. Los átomos de carbono que van enlazados a dos o tres protones generalmente dan lugar a las absorciones más intensas y los carbonos que no van enlazados a protones tienden a dar lugar a absorciones débiles. Los espectrómetros modernos tienen un sistema de integración que usa desacoplamiento selectivo para modular la intensidad de las señales de los átomos de carbono con diferentes tipos de sustitución. Este sistema de integración hace que las integrales sean casi proporcionales al número relativo de átomos de carbono.

13.12E Desdoblamiento espín-espín

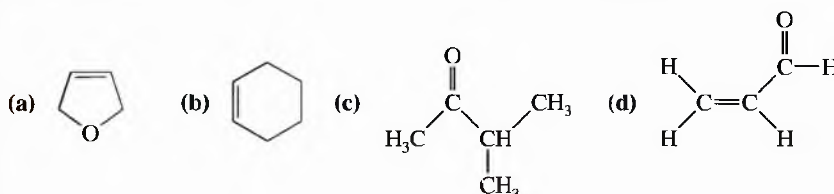
Los modelos de desdoblamiento espín-espín en ^{13}C-RMN son bastante diferentes a los que se observan en ^{1}H-RMN. Sólo un 1% de los átomos de carbono en la muestra son magnéticamente

activos, por lo que la probabilidad de que un núcleo de ^{13}C sea adyacente a otro núcleo de ^{13}C es pequeña, por lo tanto, se puede ignorar el desdoblamiento carbono-carbono. Sin embargo, el acoplamiento carbono-hidrógeno es frecuente. La mayoría de los átomos de carbono están enlazados directamente a átomos de hidrógeno o están lo suficientemente cerca para que se observe el acoplamiento espín-espín del par carbono-hidrógeno. El acoplamiento carbono-hidrógeno que implique a varios átomos da lugar a modelos de desdoblamiento que pueden ser complicados y difíciles de interpretar.

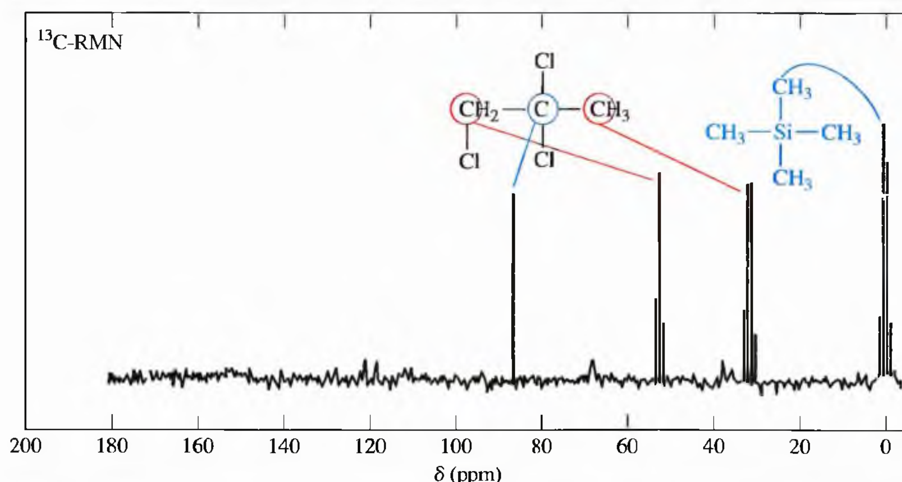
Desacoplamiento carbono-protón Para simplificar el espectro de ^{13}C-RMN, normalmente se utilizan registros resultantes del desacoplamiento del espín del protón con el del carbono. Esto se consigue irradiando constantemente la muestra con un transmisor de radiofrecuencia de banda ancha, que emita en la frecuencia de resonancia del protón. Como consecuencia, todos los protones están continuamente en resonancia e invierten rápidamente sus espines. Así, los núcleos de carbono «ven» un *promedio* de estas posibles combinaciones de los estados de espín del protón, por lo que no se produce el desdoblamiento espín-espín del par carbono-hidrógeno. Cada señal de carbono aparece como un singulete, ya que se ha eliminado cualquier desdoblamiento carbono-hidrógeno. El espectro de las Figuras 13.42 y 13.43 se generó de esta forma.

PROBLEMA 13.25

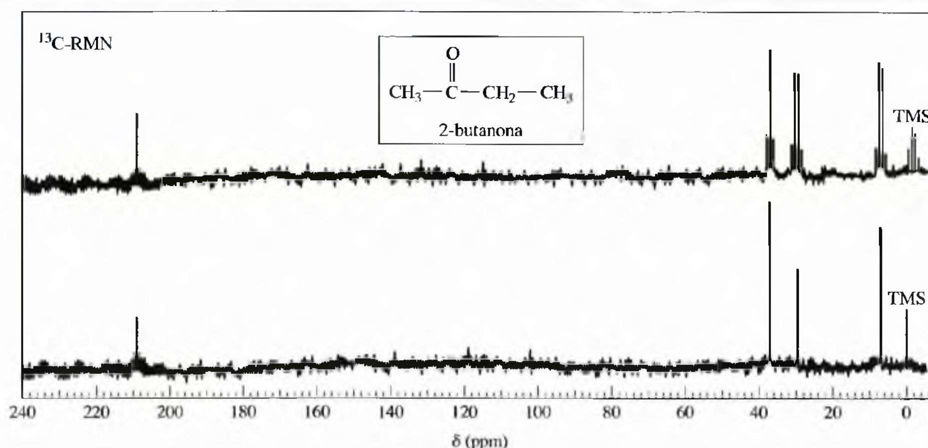
Represente el espectro de ^{13}C-RMN totalmente desacoplado que se espera de los siguientes compuestos. Utilice la Figura 13.41 para estimar los desplazamientos químicos.



Desacoplamiento fuera de la frecuencia de resonancia (*off-resonance*) El desacoplamiento del espín del protón con un transmisor de radiofrecuencia de banda ancha, mencionado anteriormente, simplifica considerablemente el espectro pero hace que se pierda alguna información valiosa sobre la conectividad C—H. El desacoplamiento fuera de la frecuencia de resonancia (*off-resonance*) realiza un desacoplamiento más selectivo, no tan indiscriminado, por lo que simplifica el espectro pero retiene información valiosa sobre el desdoblamiento C—H, la cual permite conocer si se trata de un carbono unido a uno, dos o tres hidrógenos (Figura 13.44). Con este sistema de desacoplamiento los núcleos de ^{13}C son



◀ Figura 13.44
Espectro ^{13}C-RMN con desacoplamiento fuera de resonancia del 1,2,2-tricloropropano. El grupo CCl_2 aparece como un singulete, el grupo CH_2Cl como un triplete y el grupo CH_3 como un cuadruplete. Compare este espectro con el de la Figura 13.43.



▶ Figura 13.45
Espectro ^{13}C-RMN desacoplado fuera de resonancia (superior) y totalmente desacoplado, con transmisor de banda ancha (inferior), de la 2-butanona.

desdoblados sólo por los protones que están directamente enlazados a ellos. Se aplica la regla $N+1$, por lo que el átomo de carbono con un protón (un metino) aparece como un doblete, un átomo de carbono con dos protones (un metileno) da lugar a un triplete y un carbono que forma parte de un metilo aparece como un cuadruplete[4]. El espectro de desacoplamiento fuera de la frecuencia de resonancia se reconoce fácilmente porque la señal del TMS aparece como un cuadruplete a 0 ppm, desdoblada por los tres protones de cada grupo metilo.

El mejor procedimiento para obtener la máxima información sobre un espectro de ^{13}C-RMN es aplicar las dos técnicas, anteriormente mencionadas, y hacer los dos registros: los singuletes en el espectro con desacoplamiento de ^{1}H de banda ancha indican el número de átomos de carbono no equivalentes y sus desplazamientos químicos. Las multiplicidades de las señales en el espectro con desacoplamiento de ^{1}H *off-resonance* indican el número de átomos de hidrógeno enlazados a cada átomo de carbono. El espectro de ^{13}C con frecuencia se da con dos registros o representaciones: una corresponde al desacoplamiento de ^{1}H de *banda ancha* y la otra al desacoplamiento de ^{1}H *fuera de resonancia*. Si sólo se da una representación, generalmente ésta corresponde al desacoplamiento de ^{1}H de banda ancha. En la Figura 13.45 se representan los dos espectros de la 2-butanona.

PROBLEMA 13.26

Diga qué átomos de carbono se corresponden con cada uno de los picos en el espectro ^{13}C-RMN de la 2-butanona (Figura 13.45).

PROBLEMA 13.27

Repita el problema 13.25 haciendo una representación del espectro de ^{13}C de desacoplamiento de ^{1}H «fuera de resonancia» de los compuestos.

PROBLEMA 13.28

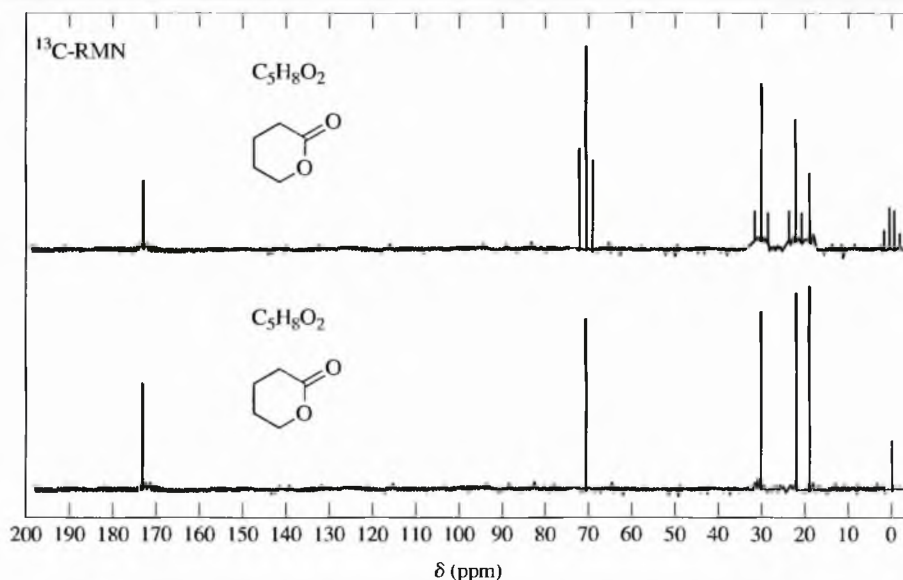
Represente el espectro de RMN de protón que se esperaría para la 2-butanona. ¿Con qué exactitud se podrían predecir los desplazamientos químicos de los carbonos a partir de los desplazamientos químicos de los hidrógenos, utilizando la regla «de 15 a 20 veces superiores»?

13.13 Interpretación de un espectro de RMN de carbono

Para interpretar los espectros de ^{13}C-RMN se utilizan los mismos principios que para interpretar los espectros de ^{1}H-RMN. De hecho, el espectro de carbono suele ser más fácil de interpretar. Un espectro ^{13}C-RMN proporciona la siguiente información:

1. El *número de señales diferentes* indica cuántos tipos diferentes de carbonos hay.

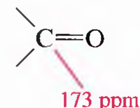
[4] *Nota de los traductores:* actualmente existe una técnica de RMN más cómoda, que se ha hecho rutinaria y que ha sustituido a la de *off-resonance* para diferenciar los carbonos de grupos metino, metileno y metilo. Esta técnica se denomina DEPT, acrónimo del nombre inglés *Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*.



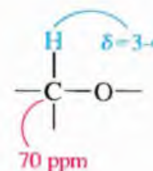
◀ **Figura 13.46**
Espectro de desacoplamiento de ^{1}H «fuera de resonancia» y de desacoplamiento de 1H de «banda ancha» de la δ-valerolactona, de fórmula molecular $C_5H_8O_2$.

2. Los *desplazamientos químicos* de estas señales sugieren qué tipos de grupos funcionales contienen esos átomos de carbono.
3. Las *áreas de los picos* (en la forma integrada) indican cuántos carbonos de cada tipo hay.
4. El *desdoblamiento* o *multiplicidad de las señales* en el espectro de desacoplamiento de ^{1}H «fuera de resonancia» indica cuántos protones están enlazados a cada átomo de carbono (regla $N + 1$).

Por ejemplo, en el espectro de ^{13}C-RMN de la δ-valerolactona (Figura 13.46), los grupos CH_2 del espectro superior (desacoplamiento de ^{1}H «fuera de resonancia») aparecen como tripletes; sin embargo, aparecen como singuletes en el espectro inferior (desacoplamiento de ^{1}H de banda ancha).

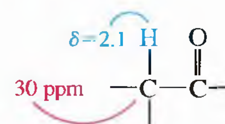


A continuación se explicará cómo se podría resolver esta estructura, a partir del espectro de ^{13}C-RMN y de la fórmula molecular. Como se ha visto en las Figuras 13.41 y 13.42, la señal a 173 ppm es típica de los grupos carbonilo. El espectro de desacoplamiento de ^{1}H «fuera de resonancia» presenta un singulete a 173 ppm, por lo que no hay hidrógenos enlazados al grupo carbonilo.

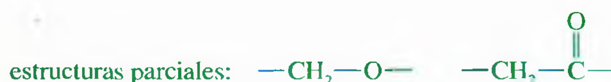


El desplazamiento químico de la siguiente absorción es aproximadamente de 70 ppm, unas 20 veces el desplazamiento químico de un protón de un carbono que está enlazado a un elemento electronegativo. La fórmula molecular indica que el elemento electronegativo puede ser el oxígeno. Como la señal a 70 ppm es un triplete en el espectro de desacoplamiento de ^{1}H «fuera de resonancia», este carbono tiene que pertenecer a un grupo metileno (—CH_2—).

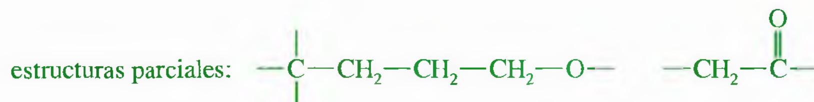


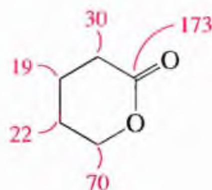


La señal a 30 ppm corresponde a un átomo de carbono enlazado a un grupo carbonilo. Recuérdese que un protón en un carbono adyacente a un grupo carbonilo absorbe alrededor de 2.1 ppm y se espera que el desplazamiento químico del carbono sea entre 15 y 20 veces superior. Este átomo de carbono pertenece a un grupo metileno, como indica el triplete del espectro de desacoplamiento de ^{1}H «fuera de resonancia».



Las dos señales a 19 y 22 ppm son debidas a átomos de carbono que no están directamente enlazados a ningún grupo desapantallante, a pesar de que el carbono a 22 ppm probablemente esté más próximo a uno de los átomos de oxígeno. Además, también aparecen como tripletes en el espectro de desacoplamiento de ^1H «fuera de resonancia», por lo que corresponden a grupos metileno. Entonces, se puede proponer:



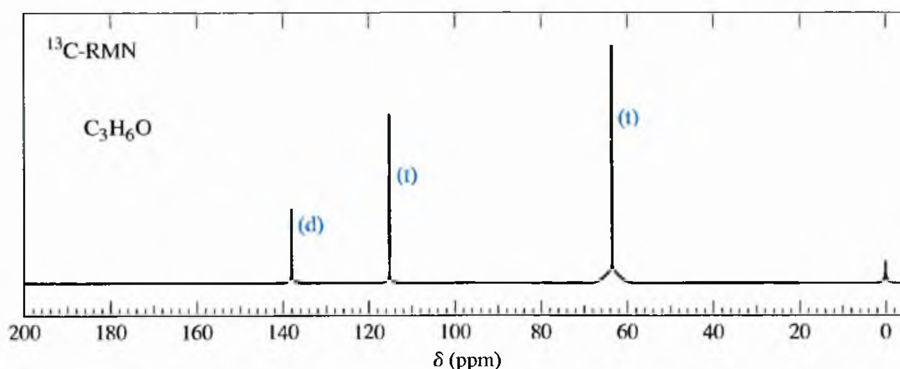


La fórmula molecular $C_5H_8O_2$ indica la presencia de dos elementos de insaturación. El grupo carbonilo (C═O) sería uno, pero no hay más grupos carbonilo ni dobles enlaces de alqueno. El otro elemento de insaturación tiene que ser un anillo. Combinando las estructuras parciales en forma de anillo se obtiene una estructura compleja. En los problemas siguientes, sólo se representan los espectros de desacoplamiento de ^1H de «banda ancha».

En el caso de que se disponga de los espectros de desacoplamiento de ^1H «fuera de resonancia», se indica la multiplicidad de cada pico: (s) = singulete, (d) = doblete, (t) = triplete y (q) = cuadruplete.

PROBLEMA 13.29

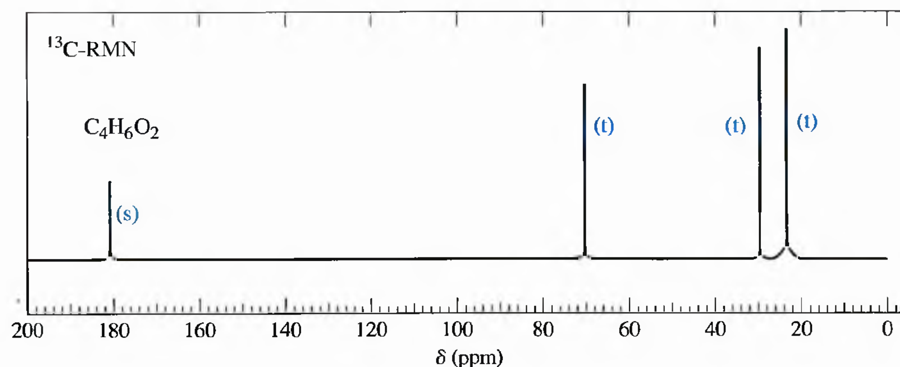
Se encontró que una botella de bromuro de alilo contenía cierta cantidad de una impureza. Mediante una cuidadosa destilación se separó la impureza, la cual tenía de fórmula molecular C_3H_6O. Se obtuvo el siguiente espectro de ^{13}C-RMN de la impureza:



(a) Proponga una estructura para esta impureza.
(b) Asigne los picos del espectro de ^{13}C-RMN a los correspondientes átomos de carbono de la estructura.
(c) Sugiera cómo aumentó esta impureza en la muestra de bromuro de alilo.

PROBLEMA 13.30

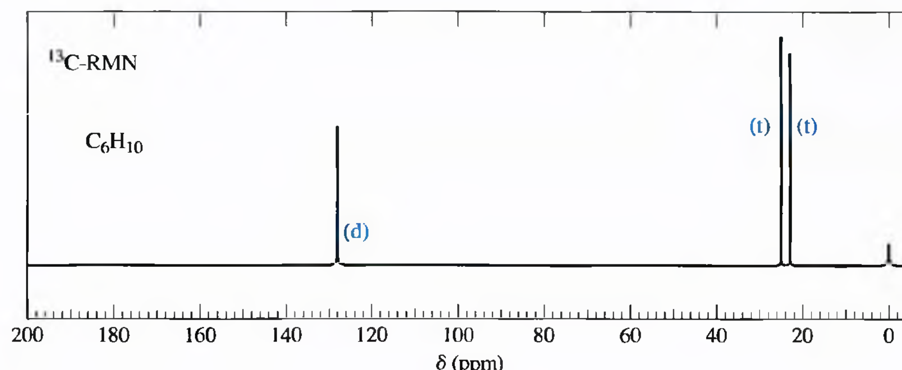
Un alumno sin experiencia estaba sintetizando ácido 4-hidroxibutanoico, pero en su lugar obtuvo otro producto, con un rendimiento excelente, cuyo espectro de ^{13}C-RMN se representa a continuación.



(a) Proponga una estructura para este producto.
(b) Asigne los picos del espectro de ^{13}C-RMN a los correspondientes átomos de carbono de la estructura.

PROBLEMA 13.31

Un alumno estaba transformando ciclohexanol en bromuro de ciclohexilo utilizando un equivalente de bromuro de sodio y gran exceso de ácido sulfúrico concentrado. El producto mayoritario que obtuvo no fue bromuro de ciclohexilo sino un compuesto de fórmula C_6H_{10} que dio lugar al siguiente espectro de ^{13}C-RMN:



(a) Proponga una estructura para este producto.
(b) Asigne los picos del espectro ^{13}C-RMN a los correspondientes átomos de carbono de la estructura.
(c) Sugiera modificaciones en la reacción para que se obtenga mejor rendimiento de bromuro de ciclohexilo.

13.14 Imágenes mediante resonancia magnética nuclear

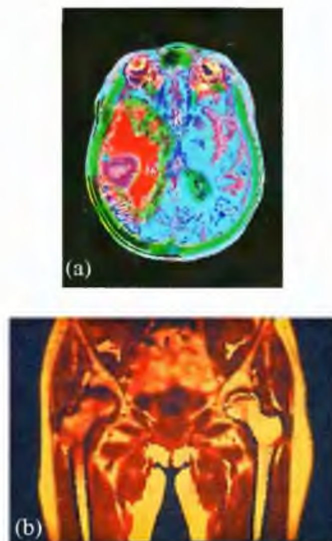
Cuando los químicos utilizan la espectroscopía de RMN, han de poner el máximo cuidado para conseguir el campo magnético lo más uniforme posible (la homogeneidad frecuentemente es de una parte por mil millones). Desde el punto de vista operativo, soluciones homogéneas de la sustancia a analizar se colocan en pequeños tubos de muestra dentro del campo magnético y se hacen girar dichos tubos a alta velocidad. El objetivo es conseguir compensar y promediar las posibles pequeñas variaciones del campo magnético que pudieran afectar a la muestra. De esta manera, la muestra se comporta como si fuera, imaginariamente, una masa puntual dentro del campo magnético, con cada molécula sometida exactamente al mismo campo magnético externo.

Las **imágenes obtenidas mediante resonancia magnética nuclear**, generalmente para aplicaciones médicas, se basan en el mismo fundamento físico, pero su objetivo es diferente al de la RMN que se utiliza en química. En las imágenes mediante RMN, se coloca una muestra heterogénea (generalmente una persona) dentro del campo magnético generado por un imán superconductor de gran calibre. El campo magnético no es uniforme, tiene un gradiente que permite que los protones de un plano de la muestra estén en resonancia en cualquier momento. Utilizando una combinación de gradientes de campo y técnicas sofisticadas de transformada de Fourier, el aparato puede analizar selectivamente un punto dentro de la muestra, una línea o un plano. El computador genera una imagen de un corte en dos dimensiones de la muestra. En el computador se puede acumular una sucesión de cortes, dando lugar a una representación tridimensional de la resonancia de los protones de la muestra[5].

La señal de ^{31}P de los fosfatos de las células y de los tejidos se puede seguir por espectroscopía de RMN de ^{31}P. Esta técnica se ha utilizado para estudiar los efectos del ejercicio y de la escasez de oxígeno en el metabolismo de los nucleótidos como el trifosfato de adenosina (ATP).

La técnica de obtención de imágenes mediante RMN, que se utiliza en medicina, normalmente se denomina **imagen por resonancia magnética (IRM)** para evitar incluir la impopular palabra «nuclear» y el equívoco de que «nuclear» significa «radioactivo». En el espectrómetro de RMN no hay ningún componente que sea radioactivo. De hecho, la

[5] *Nota de los traductores:* los protones que se detectan en esta técnica de imagen corresponden no sólo a los de las moléculas orgánicas constituyentes de los tejidos del enfermo, como en principio pudiera parecer, sino esencialmente a los protones de las moléculas de agua, principal componente de los tejidos.



▲ Figura 13.47
(a) Exploración IRM de un cerebro humano que presenta un tumor metastático en un hemisferio. (b) Imagen IRM de la región pélvica que presenta un daño severo en una cadera artrítica.

IRM es el método menos invasor (ya que no es necesario introducir ninguna sonda dentro del cuerpo) y menos peligroso para «fotografiar» el interior del cuerpo. El único efecto colateral es la claustrofobia que puede sentir el enfermo, ya que ha de estar confinado algunos minutos dentro del anillo de un imán de gran calibre.

La imagen por IRM puede distinguir fácilmente tejidos acuosos, tejidos grasos, huesos, espacios de aire, sangre, etc., por las diferencias en su composición y en el movimiento. Utilizando los *tiempos de relajación* del protón, esta técnica puede ser incluso más útil. En un campo magnético intenso, el número de espines de protones que están alineados con el campo (estado de energía más baja) es ligeramente superior a los que están en contra de él. Un pulso de radiofrecuencia de duración exacta invierte algunos espines, incrementando el número de espines orientados en contra del campo magnético. Los espines se relajan gradualmente a su estado normal en un período de tiempo de pocos segundos, denominado *tiempo de relajación*. Siguiendo el FID el espectrómetro mide la rapidez con la que se produce la relajación del espín en cada píxel[6] de la muestra.

Los diferentes tiempos de relajación están representados en la pantalla del ordenador por diferentes colores o por diferencias en la intensidad de la imagen, dando una información valiosa sobre los tejidos que están siendo analizados; por ejemplo, los tejidos cancerosos tienden a tener un tiempo de relajación más largo que los tejidos normales correspondientes, por lo que los tumores son detectables por IRM. La Figura 13.47 muestra dos imágenes IRM: la primera imagen es un corte que muestra un tumor cerebral en la cabeza de un paciente; la segunda imagen es un corte que muestra una cadera artrítica en la región pélvica de otro paciente.

[6] *Nota de los traductores:* un píxel es un término derivado de *picture element* y se refiere a cada uno de los millones de puntos o elementos (que contienen información gráfica sobre brillo, color, etc.) que constituyen una imagen generada en una pantalla de un computador. Cuanto mayor es el número de píxels o puntos, mayor es la resolución de la imagen.

ESTRATEGIAS PARA RESOLVER PROBLEMAS
Problemas de espectroscopía

Se ha explicado cómo se utilizan las técnicas de espectroscopía de IR y RMN, así como la espectrometría de masas, para determinar las estructuras de compuestos orgánicos desconocidos. Estas técnicas generalmente proporcionan una única estructura con pocas posibilidades de error. La interpretación de los espectros implica, además de analizar el espectro, utilizar estrategias efectivas, que nos conduzcan a un resultado que sea lo más directo y claro posible. Una aproximación sistemática debería tener en cuenta la información más útil y menos útil de cada técnica. La tabla siguiente resume la información que proporciona cada técnica de espectroscopía.

Resumen de la información proporcionada por cada tipo de espectroscopía

	EM	IR	RMN
masa molecular	✓		
fórmula molecular	✓ (EMAR)		
heteroátomos	✓	H	S
grupos funcionales	S	✓	H
sustituyentes alquilo	S		✓

Notas: ✓, generalmente proporciona esa información.
H, generalmente proporciona información útil
S, algunas veces proporciona información útil.

Se puede resumir cómo identificar un compuesto desconocido, pero el proceso depende de los conocimientos que se tengan sobre la química de un compuesto y de cada espectro. Siempre se ha de trabajar con papel y lápiz, para que se pueda anotar los números de masa, fórmulas, posibles grupos funcionales y esqueletos de carbono.

1. *Espectro de masas.* Se ha de buscar un ión molecular y determinar una masa molecular tentativa. Se ha de recordar que algunos compuestos (por ejemplo, los alcoholes) puede que no den un ión molecular observable. Si la masa molecular es impar, se puede considerar que hay un átomo de nitrógeno. Si se dispone de un espectro de masas exactas (EMAR), se ha de comparar la masa «exacta» con las tablas para encontrar una fórmula molecular con una masa próxima al valor experimental.

   Busque lo inusual o característico del espectro de masas: si el pico $M + 2$ del ión molecular parece superior al pico $M + 1$, puede contener S, Cl o Br. Si hay un espacio vacío y un pico a $m/z = 127$, ello es una característica de la presencia del yodo.

A pesar de que se pueden estudiar los modelos de fragmentación de la EM que ayuden a determinar la estructura, esto es muy laborioso y es preferible buscar información adicional en otro tipo de espectros. Los modelos de fragmentación se pueden verificar con más facilidad una vez que se ha propuesto una estructura.

2. *Espectro infrarrojo.* Se han de buscar los picos O—H, N—H, o ≡C—H en la región de 3 300 cm^{-1}. ¿Hay picos de C—H saturado a la derecha de 3 000 cm^{-1}? También hay que mirar la tensión C≡C o C≡N alrededor de 2 200 cm^{-1} y la tensión C=O, C=C, o C=N entre 1 600 y 1 800 cm^{-1}. La posición exacta del pico, además de otras características (intensidad, anchura), ayuda a determinar los grupos funcionales; por ejemplo, una banda ancha O—H centrada sobre la tensión C—H a 3 000 cm^{-1} podría ser debida a un grupo ácido carboxílico, —COOH.

   La combinación de IR y un ión molecular impar en el espectro de masas confirmaría la presencia de aminas, amidas y nitrilos. Una absorción —OH intensa en el IR sugiere que el ión molecular aparente del espectro de masas podría disminuir en 18 unidades por la pérdida de agua.

3. *Espectro de resonancia magnética nuclear.* Primero se han de buscar los protones fuertemente desapantallados, como los protones de ácidos carboxílicos (10 a 12 ppm), de aldehídos (9 a 10 ppm) y aromáticos (7 a 8 ppm). Los picos moderadamente desapantallados podrían ser debidos a protones vinílicos (5 a 6 ppm) o protones de un carbono enlazado a un átomo electronegativo como el oxígeno o un halógeno (3 a 4 ppm). Un pico entre 2.1 y 2.5 ppm podría ser debido a un protón acetilénico o a un protón de un carbono que esté próximo a un grupo carbonilo, un anillo bencénico o un grupo vinilo.

   Estas posibilidades deberían ser comprobadas para ver si son consistentes con el espectro de IR. Finalmente, se deberían analizar los modelos de desdoblamiento espín-espín para sugerir las estructuras de los grupos alquilo presentes.

Una vez analizado el espectro, se podría llegar a una o dos estructuras posibles. Se debería comprobar cada estructura y ver cuál reúne las principales características de todos los espectros.

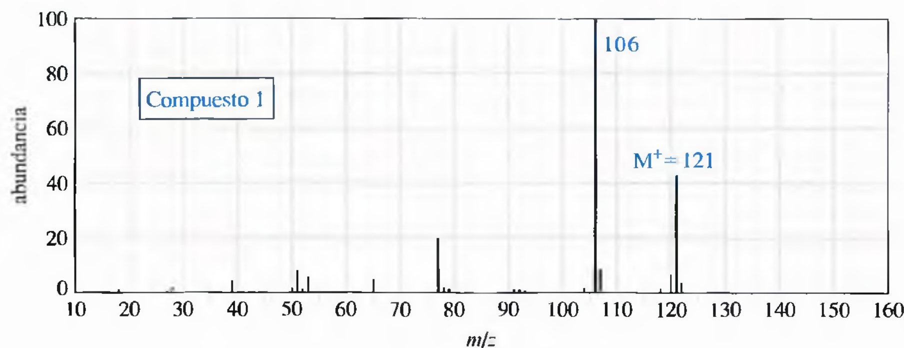
- ¿La masa molecular y la fórmula de la estructura propuesta son compatibles con la aparición (o ausencia) del ión molecular del espectro de masas? ¿Los picos del espectro de masas se corresponden con los productos de fragmentación que se obtendrían?
- ¿La estructura propuesta explica cada una de las frecuencias de tensión características del espectro de infrarrojo? ¿Hay alguna desviación de las frecuencias de sus posiciones habituales?
- ¿Cada protón (o carbono) de la estructura propuesta se corresponde con el espectro de RMN?, ¿y con los desplazamientos químicos observados y los modelos de desdoblamiento espín-espín?

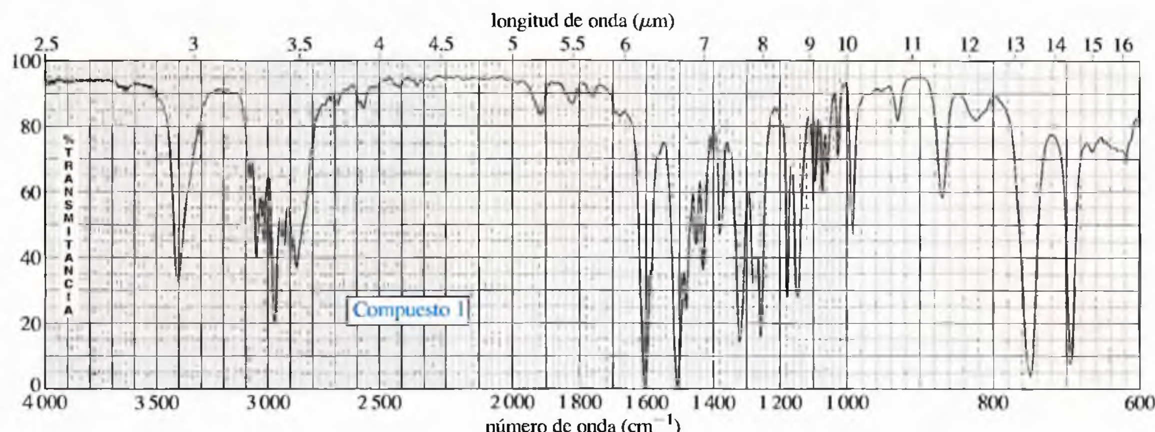
Si la estructura propuesta cumple todos los requisitos expuestos con anterioridad, se puede estar seguro de que es la correcta.

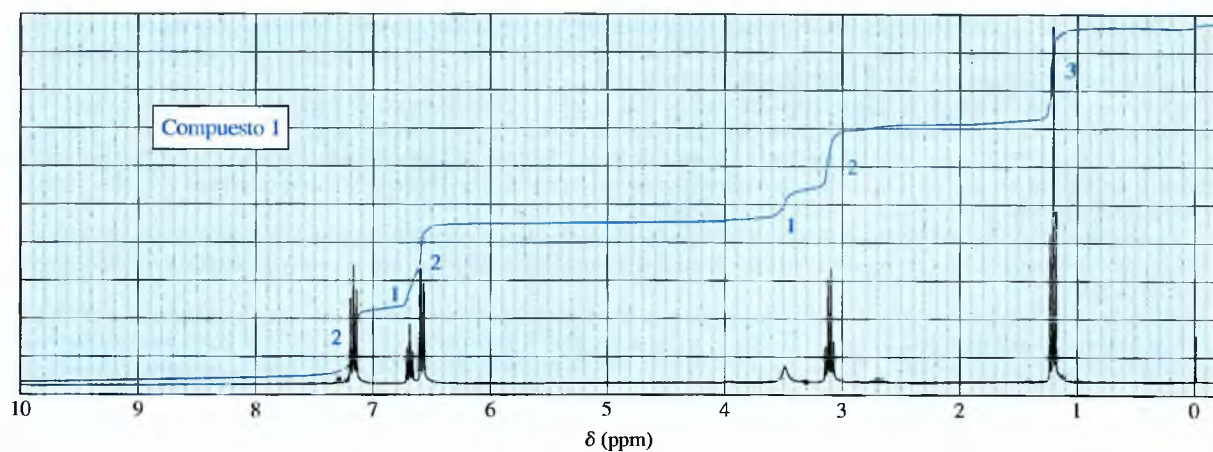
PROBLEMA 13.32 (parcialmente resuelto)

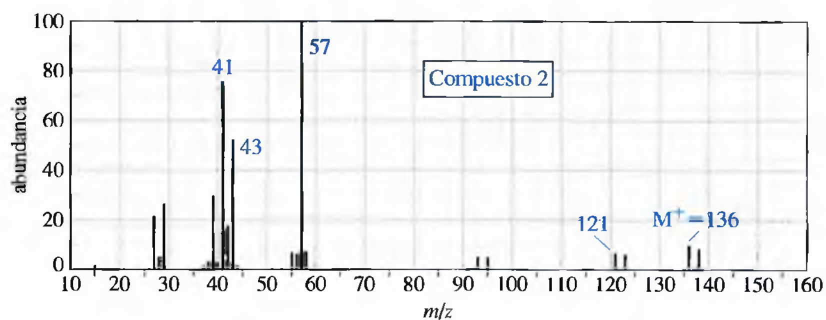
A continuación se da un grupo de espectros para dos compuestos. Para cada grupo:

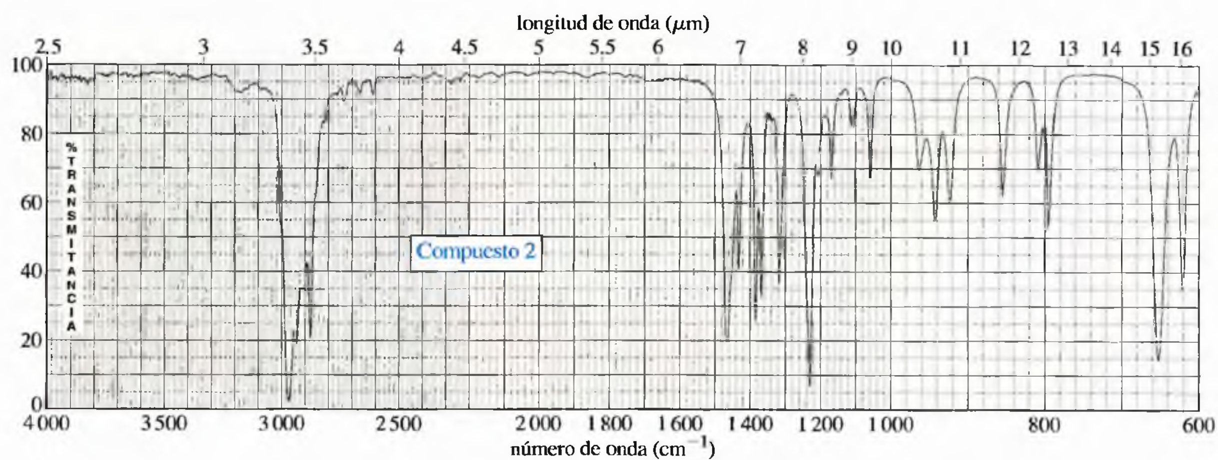
(1) Mire cada espectro individualmente y diga qué características estructurales se pueden deducir de cada espectro.
(2) Mire conjuntamente cada grupo de espectros y proponga una estructura.
(3) Verifique la estructura propuesta teniendo en cuenta las principales características de cada espectro. La solución para el compuesto 1 se da al final del problema, pero se han de sacar todas las conclusiones posibles antes de mirar la solución.

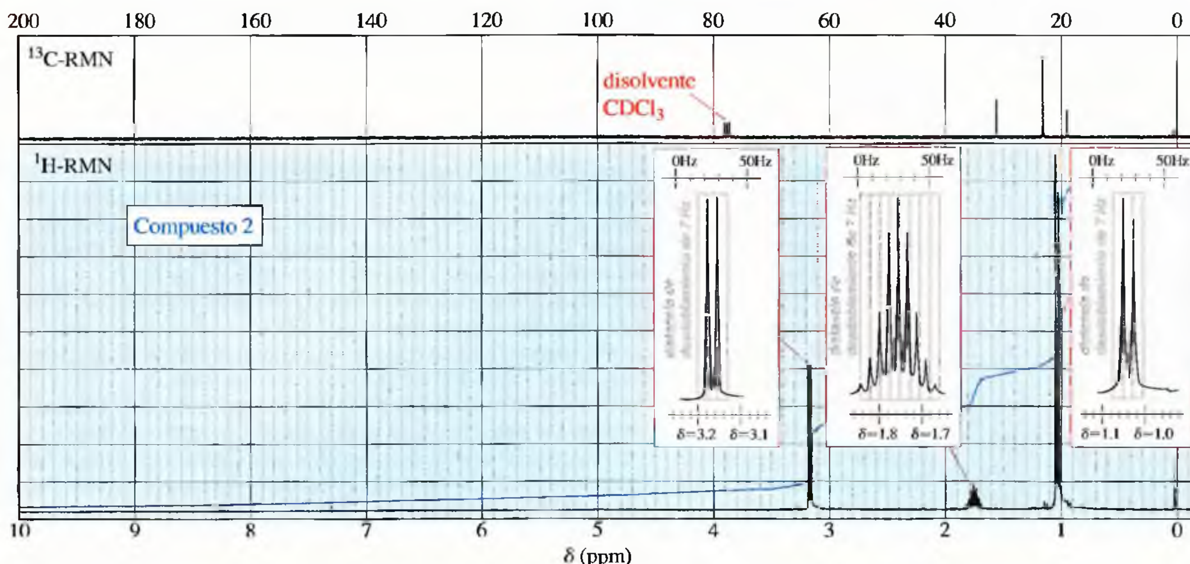





Compuesto 1
2
1
2
1
2
3
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
δ (ppm)


Compuesto 2
abundancia
m/z
41
43
57
121
M+ = 136


longitud de onda (μm)
Compuesto 2
% TRANSMITANCIA
número de onda (cm−1)

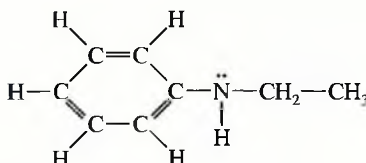


SOLUCIÓN AL COMPUESTO 1

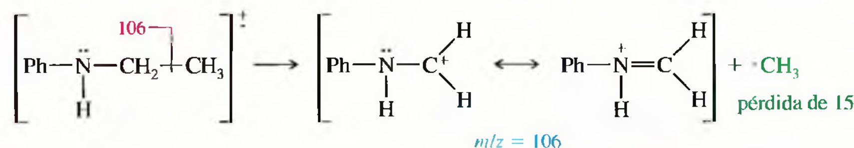
Espectro de masas: el EM presenta una masa molecular impar (121) que posiblemente indica la presencia de un átomo de nitrógeno. *Espectro infrarrojo:* el IR presenta un pico intenso alrededor de 3 400 cm^{-1}, posiblemente sea de un N—H de amina o de un ≡C—H de un alquino terminal. Como el EM sugiere que hay un átomo de nitrógeno y no hay ninguna otra evidencia de un grupo alquino (no hay tensiones C≡C alrededor de 2 200 cm^{-1}), la absorción a 3 400 cm^{-1} probablemente sea debida a un enlace N—H. Las absorciones =C—H insaturadas por encima de 3 000 cm^{-1}, combinadas con una tensión aromática C=C alrededor de 1 600 cm^{-1}, indican la presencia de un anillo aromático.

Espectro RMN: el RMN presenta un desdoblamiento complejo en la región aromática, probablemente de un anillo bencénico, la integral total de 5 sugiere que el anillo es monosustituido. Parte de la absorción aromática está desplazada hacia un campo ligeramente más alto de 7.2 ppm, lo que sugiere que el sustituyente del anillo bencénico es un grupo pi donador de electrones como una amina o un éter. Se aprecia un grupo etilo (área total de 5) con señales a 1.2 y 3.1 ppm, apropiado para los protones de los átomos de carbono que van enlazados a nitrógeno. A 3.5 ppm aparece un amplio singulete de área 1 que probablemente sea debido al N—H que se vio en el espectro de IR. Combinando esta información, se propone que en la estructura haya un átomo de nitrógeno enlazado a un átomo de hidrógeno, un anillo bencénico y un grupo etilo. La masa molecular total para esta estructura sería de 121 g/mol, que coincide con el ión molecular del espectro de masas.

Estructura propuesta para el compuesto 1



La estructura propuesta muestra un anillo aromático con cinco protones; lo que explica las señales aromáticas en RMN y el C=C a 1 600 cm^{-1} y =C—H por encima de 3 000 cm^{-1} en el IR. El anillo aromático está enlazado a un grupo —NHR donador de electrones, lo que explica la masa molecular impar, la absorción N—H en el IR y las señales aromáticas desplazadas por encima de 7.2 ppm en RMN. El grupo etilo enlazado al nitrógeno explica las señales de este grupo en RMN, desapantallado a 3.1 ppm por el átomo de nitrógeno. El pico base en EM (M − 15 = 106) se explica por la pérdida de un grupo metilo para dar lugar al catión estabilizado por resonancia:



Glosario del Capítulo 13

Acoplado magnéticamente Protones que están lo suficientemente próximos para que sus campos magnéticos influyan unos sobre otros, dando lugar a un desdoblamiento espín-espín. (p. 556)

Apantallado Rodeado de electrones cuyo campo magnético inducido se opone al campo magnético externo aplicado. El campo magnético efectivo en un núcleo apantallado es menor que el campo magnético aplicado. (p. 542)

Átomos diastereotópicos H o C que ocupan posiciones diastereoméricas. El ensayo mental de sustituir uno de estos H o C por un átomo distinto X da lugar a diastereómeros. Los núcleos diastereotópicos se pueden distinguir por RMN y se pueden acoplar mutuamente a no ser que sean *accidentalmente equivalentes*. (p. 569)

Átomos equivalentes químicamente Átomos que no se pueden distinguir químicamente. El ensayo de sustitución por átomos químicamente equivalentes da lugar a compuestos idénticos. (p. 552)

Campo alto Valor más alto del campo magnético aplicado, hacia la derecha en el espectro de RMN. Cuanto más apantallado esté un núcleo, absorberá a campo más alto (p. 544).

Campo bajo Valor más bajo que el campo magnético aplicado, hacia la izquierda en el espectro de RMN. Cuanto más desapantallado esté un núcleo, absorberá a campo más bajo. (p. 544)

Campo magnético inducido Campo magnético producido por el movimiento de electrones en una molécula (o en un hilo conductor) como respuesta a la aplicación de un campo magnético externo. (p. 542)

Constante de acoplamiento (*J*) Distancia (en hertzios) entre dos picos adyacentes de un multiplete. (p. 562)

Desacoplamiento de espín Eliminación del desdoblamiento espín-espín debido a la irradiación constante de un tipo de núcleos con su frecuencia de resonancia. (p. 583)

Desacoplamiento fuera de resonancia (*off-resonance decoupling*) Técnica que se utiliza con ^{13}C-RMN en la que sólo los protones enlazados directamente al átomo de carbono producen desdoblamiento espín-espín. (p. 583)

Desapantallamiento Efecto producido sobre un H o un C por un grupo enlazado o próximo que sustrae (por efecto inductivo) parte de la densidad electrónica que hay alrededor del núcleo observado, lo que da lugar a un mayor desplazamiento químico, hacia campos bajos. (p. 543)

Desdoblamiento de señales complejo Desdoblamiento de una señal por dos o más clases diferentes de protones con constantes de acoplamiento diferentes. (p. 565)

Desdoblamiento espín-espín (acoplamiento magnético) Interacción de los campos magnéticos de dos o más núcleos, generalmente a través de los enlaces que los conectan. El desdoblamiento espín-espín transforma una señal simple en un multiplete (conjunto de señales más complejas y a veces más pequeñas). (p. 556)

- **Multiplete:** conjunto de picos debidos al desdoblamiento espín-espín de una señal debido a un tipo de núcleos adyacentes. Un **doblete** tiene dos picos, un **triplete** tiene tres picos, un **cuadruplete** tiene cuatro picos y así sucesivamente. (p. 558)
- **Regla N + 1:** indica la multiplicidad de una señal que es desdoblada por N protones. El desdoblamiento de la señal produce un multiplete con $N + 1$ picos. (p. 558)

Desplazamiento químico Diferencia (en ppm) entre la frecuencia de resonancia de un protón (o núcleo de carbono) que se observa y la del tetrametilsilano (TMS) que se utiliza como referencia interna. Los desplazamientos químicos generalmente se dan en la escala δ (delta), en partes por millón con respecto al TMS al que se asigna arbitrariamente el valor 0. (p. 545)

Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) Tipo de espectroscopía que mide la energía de radiofrecuencia que absorben los núcleos sometidos a un campo magnético. La energía absorbida produce transiciones de espín nuclear. (p. 539)

- **Resonancia magnética de carbono (^{13}C-RMN):** RMN del isótopo del carbono ^{13}C. (p. 579)
- **Resonancia magnética de protón (^{1}H-RMN):** RMN de protones. (p. 539)

Espectroscopía de transformada de Fourier Espectroscopía que incluye el registro de FID (conteniendo todas las frecuencias de resonancia diferentes) y que transforma el promedio de las transiciones en un espectro utilizando la transformada matemática de Fourier. (p. 580)

- **Transición (caída libre de señal, *free induction decay*, o FID):** señal que se obtiene cuando se irradian muchos núcleos con un pulso de energía de radiofrecuencia, produciendo movimientos de precesión a sus frecuencias de resonancia.

Imagen mediante resonancia magnética (IRM) Término médico para la imagen de un tejido generada por RMN. En el acrónimo IRM se ha eliminando la palabra «nuclear» intencionadamente. Utiliza gradientes de campo en un imán superconductor de gran calibre para explorar cortes bidimensionales del cuerpo de un paciente. (p. 587)

Integración Medida del área de un pico, proporcional al número de protones que originan ese pico. (p. 554)

Momento magnético Magnitud de un campo magnético nuclear, emparentada con la relación giromagnética γ. (p. 539)

Núcleos accidentalmente equivalentes Núcleos que no son equivalentes por RMN a pesar de que absorben a casi el mismo desplazamiento químico y no están resueltos. Los núcleos que absorben al mismo desplazamiento químico no se pueden desdoblar uno a otro, bien porque son químicamente equivalentes o accidentalmente equivalentes. (p. 553)

Relación giromagnética (γ) Medida de las propiedades magnéticas de un núcleo. La frecuencia de resonancia (ν) viene dada por la ecuación $\omega = \gamma B_{efect}/2\pi$, donde B_{efect} es el campo magnético efectivo del núcleo. La relación giromagnética de un protón es de 26 753 s^{-1} $gauss^{-1}$. La relación giromagnética de un núcleo de ^{13}C es de 6 728 s^{-1} $gauss^{-1}$. (p. 541)

Tiempo de relajación Medida de la lentitud con que los espines nucleares vuelven a su estado normal (fundamental, de menor energía) después de ser sometidos a un pulso de radiofrecuencia (RF) próximo a su frecuencia de resonancia. (p. 587)
TMS Tetrametilsilano, referencia interna utilizada en RMN cuya absorción se define, por convención, como $\delta = 0.00$ ppm. (p. 545)

Pautas esenciales para resolver los problemas del Capítulo 13

1. Dada una estructura, determinar qué protones son equivalentes y cuáles no. Predecir el número de señales y sus desplazamientos químicos aproximados.
2. Conocidos los desplazamientos químicos de las absorciones, sugerir a qué tipo de protones pueden corresponder
3. Utilizar la integral para determinar los números relativos de los diferentes tipos de protones.
4. Predecir qué protones de la estructura estarán acoplados magnéticamente, y el número de picos y las constantes de acoplamiento aproximadas de sus multipletes.
5. Utilizar los modelos de desdoblamiento espín-espín de protón para determinar la estructura de los grupos alquilo y de otros grupos.
6. Representar las características generales del espectro RMN de un compuesto dado.
7. Predecir los desplazamientos químicos aproximados de los átomos de carbono de un compuesto dado. Los desplazamientos químicos de las absorciones de ^{13}C sugieren a qué tipo de carbono pueden corresponder.
8. Utilizar el espectro de ^{13}C «desacoplado fuera de resonancia» para determinar el número de hidrógenos enlazados a un determinado carbono.
9. Combinar la información obtenida a partir del espectro de RMN sobre los desplazamientos químicos, las integrales y los modelos de desdoblamiento espín-espín, con la obtenida a partir del espectro de IR y de masas para determinar la estructura del compuesto orgánico.

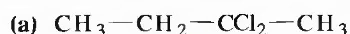
Problemas

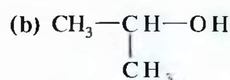
13.33 Un compuesto desconocido tiene una fórmula molecular $C_9H_{11}Br$. Su espectro de RMN de protón muestra las siguientes absorciones:

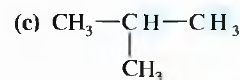
Singulete, 7.1 ppm, integral 4.4 cm.
Singulete, 2.3 ppm, integral 13.0 cm.
Singulete, 2.2 ppm, integral 6.7 cm.

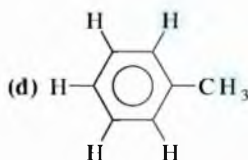
Proponga una estructura para este compuesto.

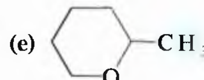
13.34 Prediga la multiplicidad (número de picos como consecuencia del desdoblamiento) para cada uno de los protones sombreados de los siguientes compuestos:

(a) 

(b) 

(c) 

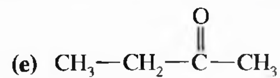
(d) 

(e) 

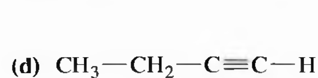
13.35 Prediga los desplazamientos químicos aproximados de los protones de los siguientes compuestos:

(a) benceno
(b) ciclohexano
(c) 

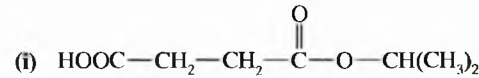
(d) 

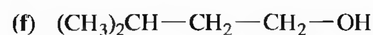
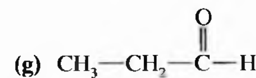
(e) 

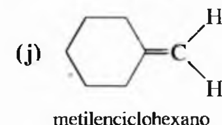
(f) 

(g) 

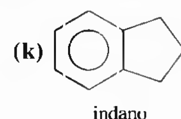
(h) 

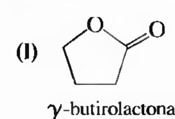
(i) 

(j) 

metilenciclohexano

(k) 
indano

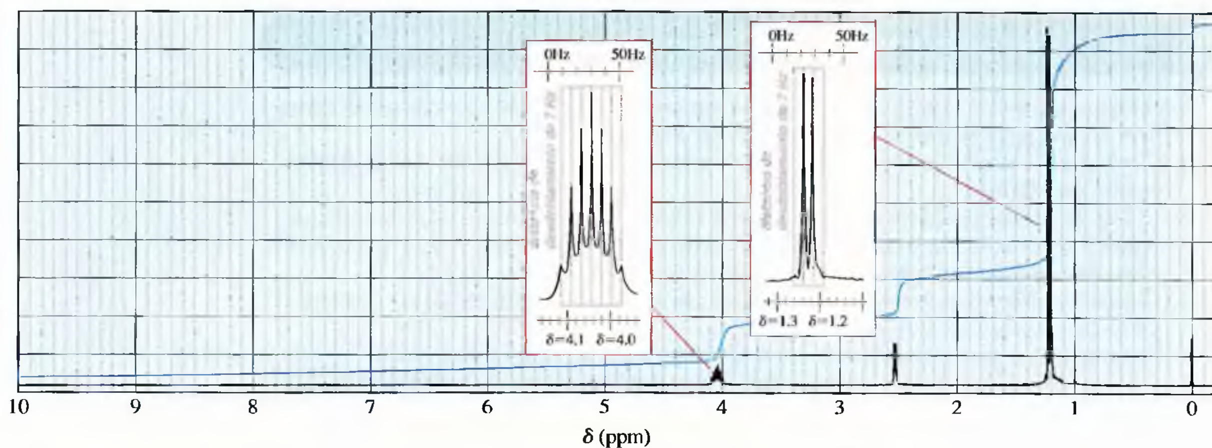
(l) 

γ-butirolactona

13.36 El siguiente espectro de RMN de protón corresponde a un compuesto de fórmula molecular C_3H_8O.

(a) Proponga una estructura para este compuesto.

(b) Asigne los picos para indicar qué tipo de protones dan lugar a estas señales en el espectro.



13.37 Utilizando un espectrómetro de 60 MHz, un químico observó la siguiente absorción:

doblete, $J = 7$ Hz, a 4.00 ppm

(a) ¿A cuántos hertzios del pico de TMS está esta absorción?

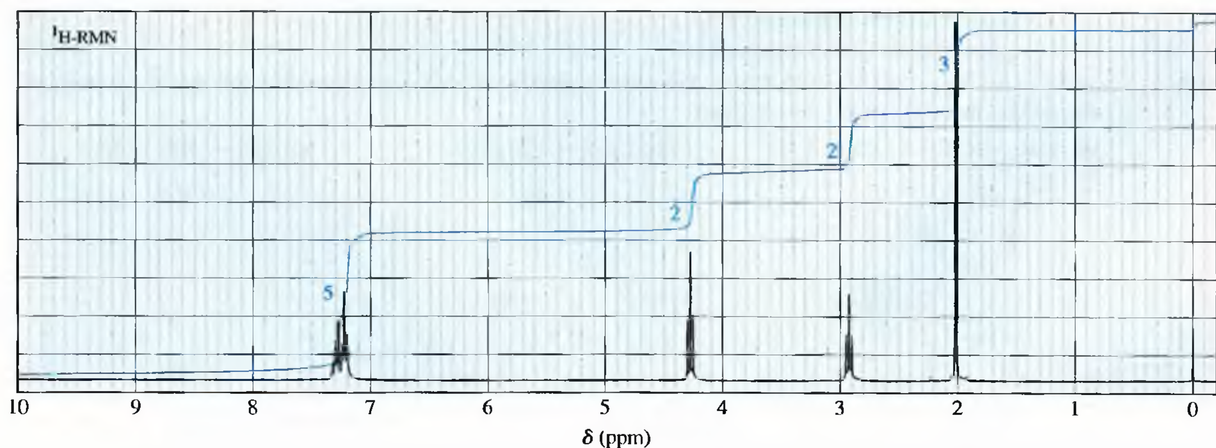
(b) ¿Dónde estará localizado este pico en un espectro de 300 MHz (en ppm y en Hz)?

(c) ¿Cuánto valdrá J en el espectro de 300 MHz?

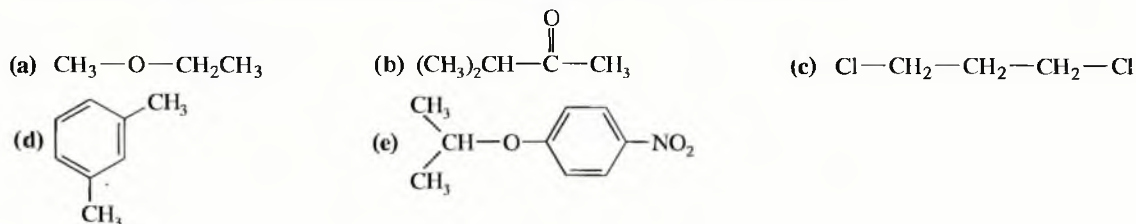
13.38 Un compuesto ($C_{10}H_{12}O_2$), cuyo espectro se representa a continuación, se aisló de una mezcla de reacción que contenía 2-feniletanol y ácido acético.

(a) Proponga una estructura para este compuesto.

(b) Asigne los picos para indicar qué tipo de protones dan lugar a estas señales en el espectro.

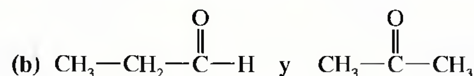


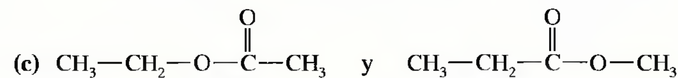
13.39 Diga qué se puede predecir del espectro de RMN de protón de los siguientes compuestos:

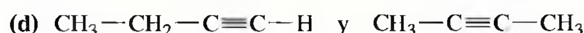


13.40 Explique con precisión qué características del espectro de RMN de protón sirven para distinguir los componentes de los siguientes pares de compuestos:

(a) 1-bromopropano y 2-bromopropano

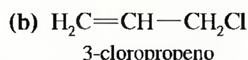
(b) 

(c) 

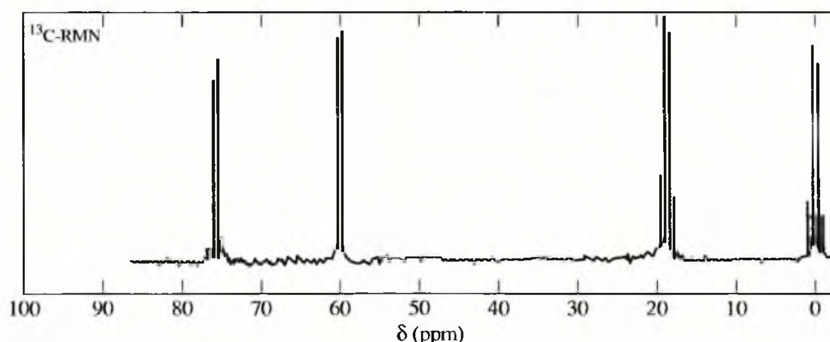
(d) 

13.41 Diga el desplazamiento químico aproximado y la multiplicidad de cada banda de absorción en espectro de ^{13}C-RMN «desacoplado fuera de resonancia» de los siguientes compuestos:

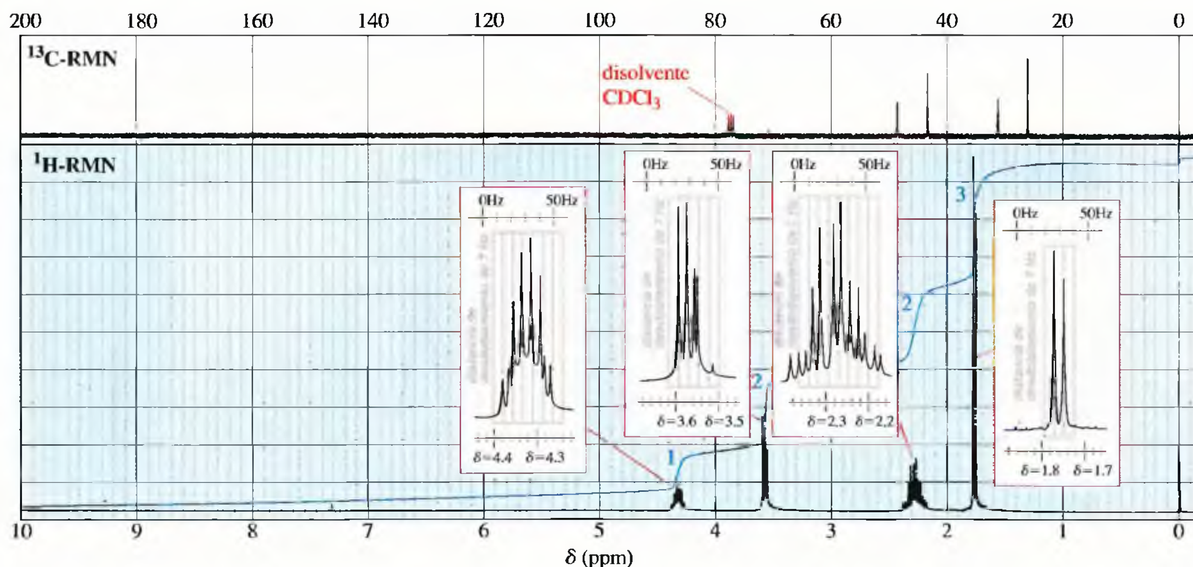
(a) 

(b) 

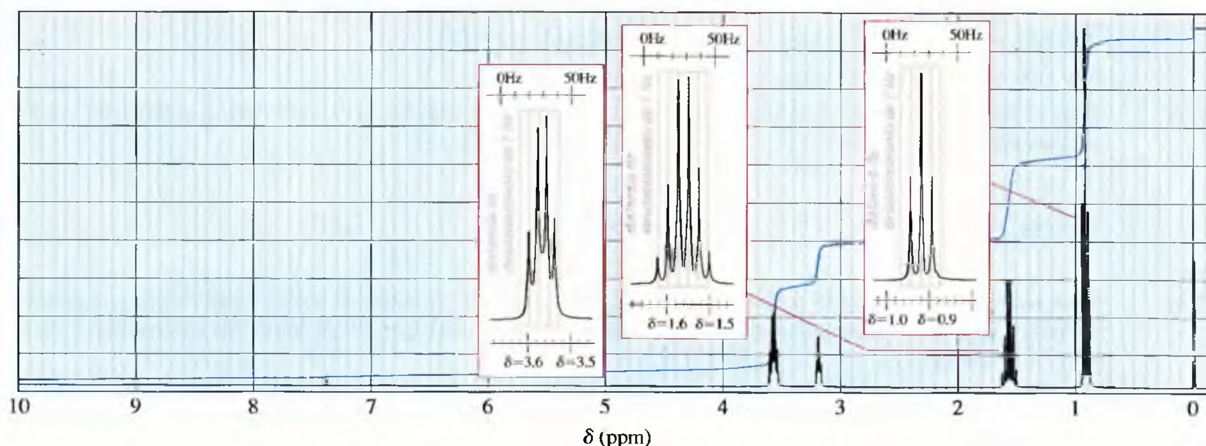
13.42 El siguiente espectro de RMN de carbono «desacoplado fuera de resonancia» se obtuvo a partir de un compuesto de fórmula $C_3H_5Cl_3$. Proponga una estructura para este compuesto y diga qué tipo de átomos de carbono dan lugar a los picos del espectro.



13.43 En una pequeña planta piloto se estaba añadiendo bromo al doble enlace del 2-buteno para obtener 2,3-dibromobutano. El mal funcionamiento de un controlador hizo que la temperatura de la reacción se elevara por encima del límite. La destilación del producto demostró que se habían formado varias impurezas. El espectro que se representa a continuación corresponde a una de las impurezas formadas. Determine su estructura y asigne cada pico a los protones correspondientes de la estructura.



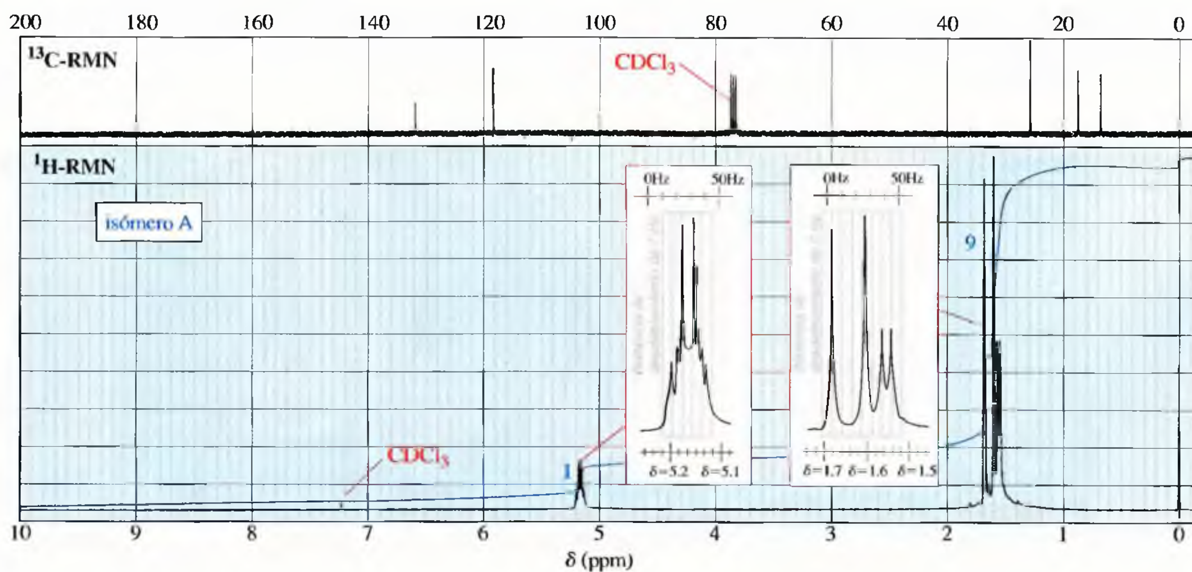
13.44 Un químico comenzó a trabajar en un laboratorio industrial donde se investigaba sobre aditivos oxigenados de la gasolina. Entre los aditivos que habían sido probados, encontró un recipiente que contenía un líquido claro, de olor agradable, que había perdido la etiqueta. Hizo un espectro de RMN (representado a continuación) y fue capaz de determinar la identidad sin ninguna información adicional. Proponga una estructura y asigne los picos. (*Sugerencia:* es una muestra muy pura.)

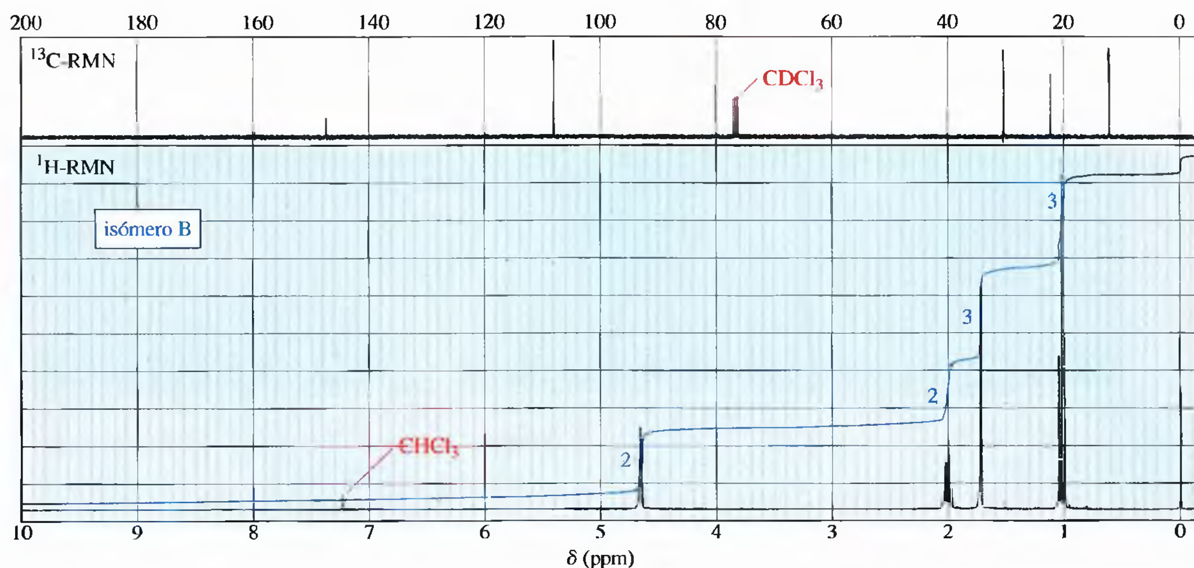


***13.45** Cuando se trata el 2-cloro-2-metilbutano con una variedad de bases fuertes, parece que los productos siempre contienen dos isómeros (A y B) de fórmula C_5H_{10}. Cuando se utiliza el hidróxido de sodio como base, predomina el isómero A; cuando se utiliza el *terc*-butóxido de potasio como base, predomina el isómero B. A continuación se representan los espectros ^1H y ^{13}C-RMN.

(a) Determine la estructura de los isómeros A y B.

(b) Explique por qué A es el producto mayoritario cuando se utiliza hidróxido de sodio como base y B es el producto mayoritario cuando se utiliza *terc*-butóxido de potasio como base.

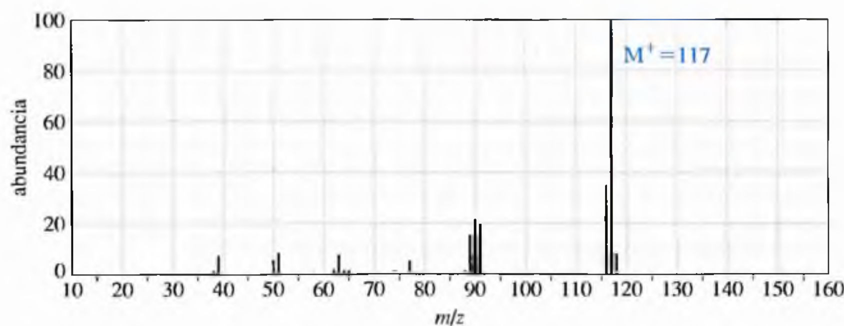


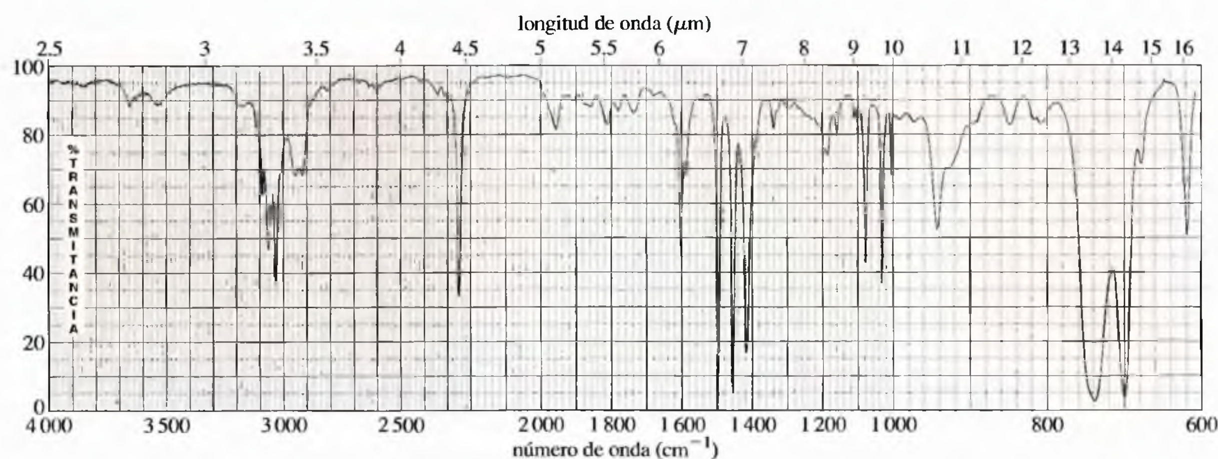


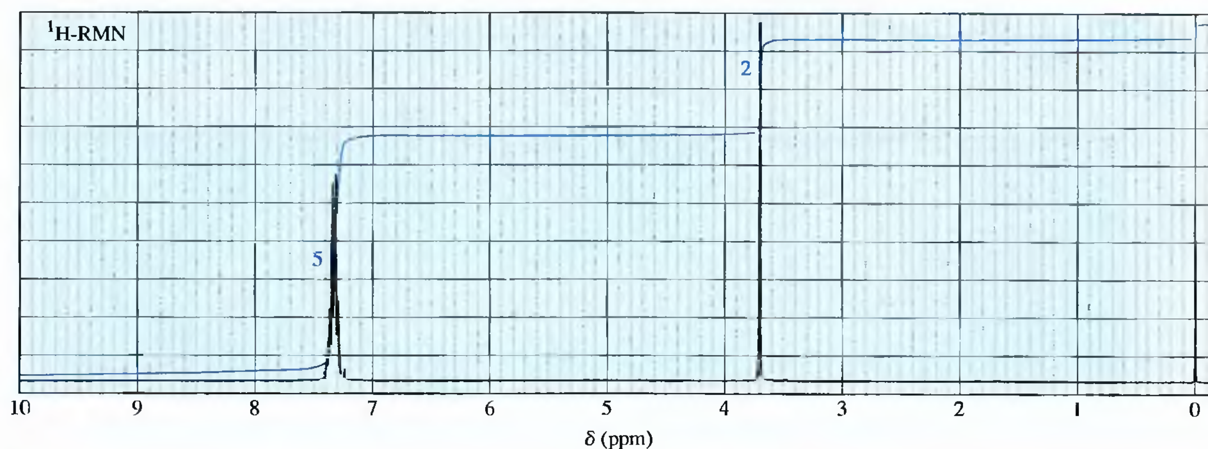
13.46 (Historia real.) Una universidad de EE.UU. fue nombrada centro de referencia nacional de resonancia magnética nuclear por la *National Science Foundation*. Se instalaron varios instrumentos superconductores grandes. Un inspector de seguridad del Gobierno se presentó y preguntó qué previsiones se habían hecho para controlar la radioactividad producida por esos instrumentos. Piense que usted es el director de ese centro de RMN, diga qué explicación daría para que pudiera ser entendida por alguien que no es científico.

13.47 En un extracto de mastuerzo (planta) se aisló un compuesto como constituyente minoritario. Su espectro se representa a continuación.

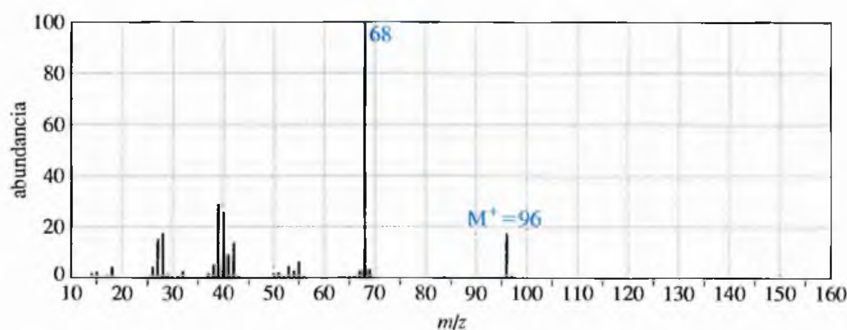
(1) Mire cada espectro individualmente y diga qué características estructurales se pueden deducir de cada espectro.
(2) Mire conjuntamente cada grupo de espectros y proponga una estructura.
(3) Verifique la estructura propuesta teniendo en cuenta las principales características de cada espectro.

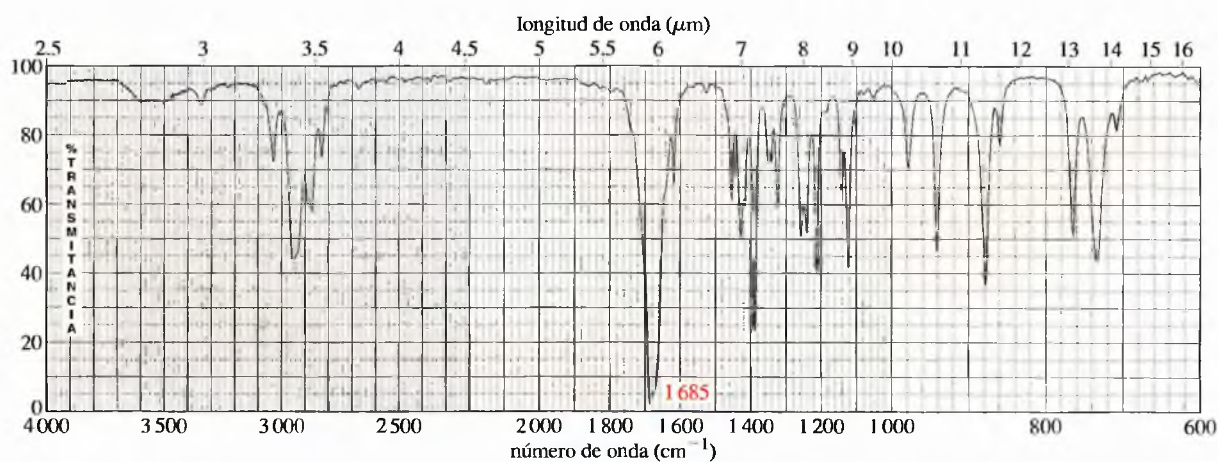


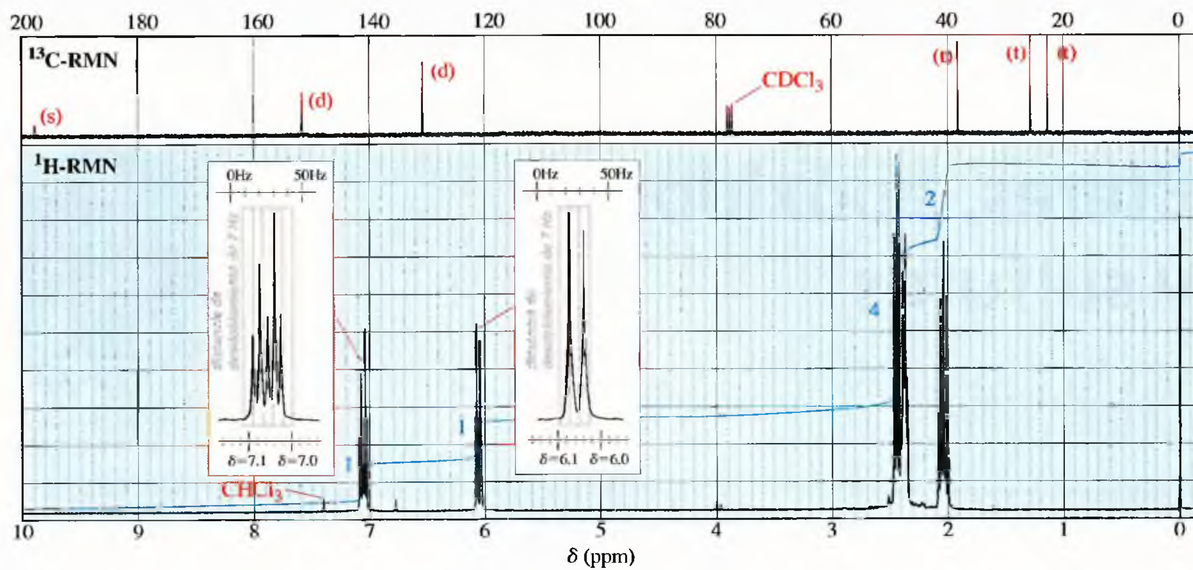




***13.48** Los siguientes espectros corresponden a un compuesto que es un importante material de partida en las síntesis orgánicas. Determine la estructura, primero considerando cada espectro individualmente y, a continuación, teniendo en cuenta todos los espectros. Asigne los picos para demostrar que las principales características de cada espectro corresponden a la estructura propuesta.



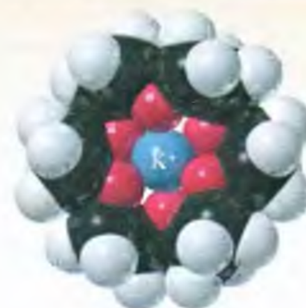




200 180 160 140 120 100 80 60 40 20 0
13C-RMN
(s)
(d)
(d)
CDCl3
(t)
(t)
(t)
1H-RMN
0Hz 50Hz
δ=7.1 δ=7.0
0Hz 50Hz
δ=6.1 δ=6.0
CHCl3
1
1
4
2
10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0
δ (ppm)

CAPÍTULO 14

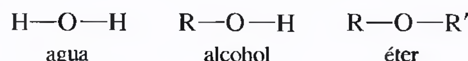
Éteres, epóxidos y sulfuros



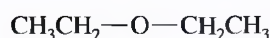
El éter 18-corona-6 solvatando al K^+

14.1 Introducción

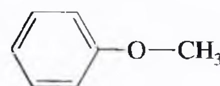
Los **éteres** son compuestos de fórmula R—O—R′, donde R y R′ son grupos alquilo o arilo (ej., grupo fenilo). Igual que los alcoholes, los éteres están formalmente relacionados con el agua, en la que los átomos de hidrógeno han sido sustituidos por grupos alquilo. En un alcohol, un átomo de hidrógeno del agua es reemplazado por un grupo alquilo. En un éter, los dos hidrógenos del agua han sido sustituidos por grupos alquilo. Los dos grupos alquilo son idénticos en un **éter simétrico** y diferentes en un **éter asimétrico**.



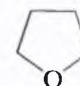
Ejemplos de éteres



dietil éter
(éter simétrico)



fenil metil éter
(éter asimétrico)



tetrahidrofurano
(éter cíclico simétrico)

Se comprobó que el dietil éter era un anestésico más seguro que el cloroformo. Igual que el cloroformo, el éter es más soluble en los tejidos grasos que en el agua, por lo que pasa rápidamente al sistema nervioso central y su efecto es rápido. El éter también es volátil, lo que hace que sea fácil de administrar. Es mucho menos tóxico que el cloroformo porque se degrada a etanol, el cual puede ser oxidado por el organismo.

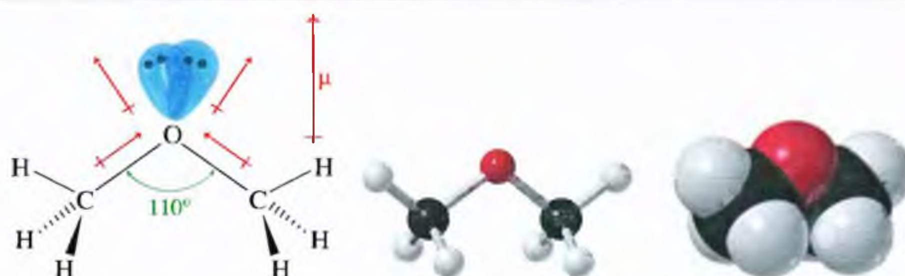
De la misma manera que se ha hecho con otros grupos funcionales, se explicará cómo se forman los éteres y cómo reaccionan. Los éteres (a diferencia de los peróxidos) son relativamente inertes, por lo que no se suelen utilizar como intermedios sintéticos. Debido a su estabilidad frente a muchos tipos de reactivos, los éteres se suelen utilizar como disolventes en las reacciones orgánicas. En este capítulo se hablará de las propiedades de los éteres y de cómo estas propiedades hacen que los éteres sean unos buenos disolventes en las reacciones orgánicas.

El éter comercial más importante es el dietil éter, también llamado «éter etílico», o simplemente «éter». El éter es un buen disolvente para las reacciones y extracciones, y se utiliza como un fluido volátil iniciador de la combustión en los motores diesel y de gasolina. El éter se utilizó como anestésico en cirugía durante más de cien años, su uso comenzó en 1842, pero es altamente inflamable y producía vómitos en los pacientes cuando recobraban el conocimiento. Hay varios compuestos que son menos inflamables y más fácilmente tolerables que se utilizan en la actualidad, por ejemplo, monóxido de dinitrógeno (N_2O) y halotano (CF_3—CHClBr).

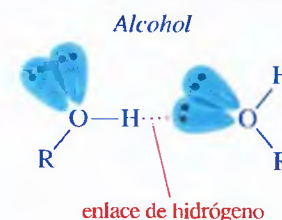
14.2 Propiedades físicas de los éteres

14.2A Estructura y polaridad de los éteres

Igual que el agua, los éteres tienen una estructura angular, con un átomo de oxígeno con hibridación sp^3 dando lugar a un ángulo de enlace casi tetraédrico. En el agua, los electrones no enlazantes hacen que el ángulo de enlace H—O—H disminuya hasta 104.5°, pero en un éter sencillo, la estructura voluminosa de los grupos alquilo hace que el ángulo de enlace sea mayor. La Figura 14.1 muestra la estructura del dimetil éter, con un ángulo de enlace tetraédrico de 110°.



▲ **Figura 14.1**
Estructura del dimetil éter.







▲ **Figura 14.2**
Las moléculas de agua o de alcohol pueden actuar como donantes o como aceptores de enlaces de hidrógeno. las moléculas de éter no tienen grupos hidroxilo, por lo que no pueden ser donantes en la formación de enlaces de hidrógeno. Si hay un donante de enlaces de hidrógeno, los éteres pueden actuar como aceptores de enlaces de hidrógeno.

TABLA 14.1 Comparación de los puntos de ebullición de los éteres, alcanos y alcoholes de masas moleculares similares

Compuesto	Fórmula	Masa molecular	Pe (°C)	Momento dipolar (D)
agua	H_2O	18	100	1.9
etanol	$CH_3CH_2—OH$	46	78	1.7
dimetil éter	$CH_3—O—CH_3$	46	−25	1.3
propano	$CH_3CH_2CH_3$	44	−42	0.1
n-butanol	$CH_3CH_2CH_2CH_2—OH$	74	118	1.7
tetrahidrofurano	(anillo de cinco miembros con O)	72	66	1.6
dietil éter	$CH_3CH_2—O—CH_2CH_3$	74	35	1.2
pentano	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$	72	36	0.1

Nota: los alcoholes forman enlaces de hidrógeno, lo que hace que sus puntos de ebullición sean mucho más altos. Los éteres tienen puntos de ebullición parecidos a los de los alcanos con masa molecular similar.

A pesar de que los éteres no tienen el grupo polar hidroxilo de los alcoholes, son, sin embargo, compuestos polares. El momento dipolar de un éter viene dado por el vector suma de los momentos dipolares de dos enlaces polares C—O, con una contribución importante de los dos pares de electrones no enlazantes. La Tabla 14.1 compara los momentos dipolares del dimetil éter, dietil éter y del tetrahidrofurano (THF) con los de los alcanos y alcoholes de masas moleculares parecidas. Un éter como el THF es un disolvente fuertemente polar sin la reactividad de un grupo hidroxilo.

14.2B Puntos de ebullición de los éteres. El enlace de hidrógeno

La Tabla 14.1 compara los puntos de ebullición de varios éteres, alcoholes y alcanos. Se puede observar cómo los puntos de ebullición del dimetil éter y del dietil éter son casi 100 °C más bajos que los de los alcoholes con masas moleculares similares. Esta gran diferencia se debe principalmente a los enlaces de hidrógeno que forman las moléculas de los alcoholes entre sí. En los éteres no se forman enlaces de hidrógeno, ya que no tienen grupos O—H. Los éteres tienen momentos dipolares altos que dan lugar a atracciones dipolo-dipolo, pero estas atracciones tienen poca influencia en sus puntos de ebullición.

A pesar de que los éteres no tienen grupos hidroxilo para que se produzcan enlaces de hidrógeno, sus moléculas pueden unirse mediante enlaces de hidrógeno con otros compuestos que tengan grupos O—H o N—H. En la Figura 14.2 se indica cómo un enlace de hidrógeno requiere tanto un *donante* de hidrógeno (con enlaces O—H o N—H altamente polarizados) como un *aceptor* de hidrógeno (con pares de electrones solitarios). El donante es la molécula con un grupo O—H o N—H. El aceptor es la molécula cuyo par solitario de electrones forma un enlace parcial débil con el átomo de hidrógeno que proporciona el do-

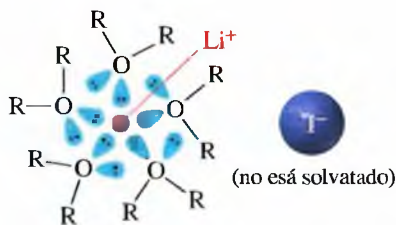


Inhalador de éter utilizado por William Morton en su primera demostración pública de la utilización de éter como anestésico, el 16 de octubre de 1846 en el Hospital General de Massachusetts.

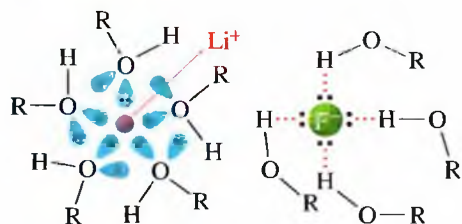
TABLA 14.2 Propiedades físicas de algunos éteres representativos

Nombre	Estructura	Pf (°C)	Pe (°C)	Densidad (g/mL)
dimetil éter	CH_3-O-CH_3	−140	−25	0.66
etil metil éter	$CH_3CH_2-O-CH_3$		10.8[1]	0.72
dietil éter	$CH_3CH_2-O-CH_2CH_3$	−116	35	0.71
di-*n*-propil éter	$CH_3CH_2CH_2-O-CH_2CH_2CH_3$	−122	91	0.74
diisopropil éter	$(CH_3)_2CH-O-CH(CH_3)_2$	−86	68	0.74
1,2-dimetoxietano (DME)	$CH_3-O-CH_2CH_2-O-CH_3$	−58	83	0.86
fenil metil éter (anisol)	CH_3-O-	−37	154	0.99
difenil éter	—O—	27	259	1.07
furano	O	−86	32	0.94
tetrahidrofurano (THF)	O	−108	65	0.89
1,4-dioxano	O O	11	101	1.03

el éter solvata cationes:



el alcohol solvata cationes y aniones:



▲ **Figura 14.3**
Una sustancia iónica como el yoduro de litio (LiI) es ligeramente soluble en éteres, ya que el pequeño catión litio está fuertemente solvatado por los pares de electrones solitarios del éter. Al contrario que los alcoholes, los éteres no son donantes de enlaces de hidrógeno, por lo que no solvatan a los aniones.

nante. Una molécula de éter tiene dos pares solitarios susceptibles de formar enlaces de hidrógeno con moléculas de alcohol (u otro donante de enlace de hidrógeno), pero no puede formar un enlace de hidrógeno con otra molécula de éter. Como las moléculas de éter no se unen unas a otras mediante enlaces de hidrógeno, son más volátiles que los alcoholes con masas moleculares similares. La Tabla 14.2 recoge las propiedades físicas de un grupo representativo de éteres comunes.

14.2C Éteres y disolventes polares

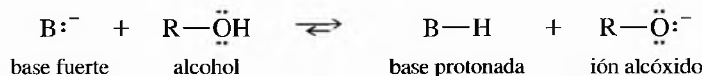
Los éteres son unos buenos disolventes para muchas reacciones orgánicas. Disuelven una gran cantidad de sustancias polares y no polares y sus puntos de ebullición, relativamente bajos, facilitan su separación de los productos de reacción por evaporación. Las sustancias no polares tienden a ser más solubles en los éteres que en los alcoholes. Esto es debido a que las moléculas de los solutos no polares no poseen la capacidad de interrumpir o distorsionar los enlaces de hidrógeno existentes en los alcoholes.

Las sustancias polares suelen ser tan solubles en los éteres como en los alcoholes, ya que los éteres tienen momentos dipolares elevados y son aceptores de enlaces de hidrógeno. Como se puede observar en la Figura 14.3, los pares de electrones no enlazantes de un éter solvatan a los cationes.

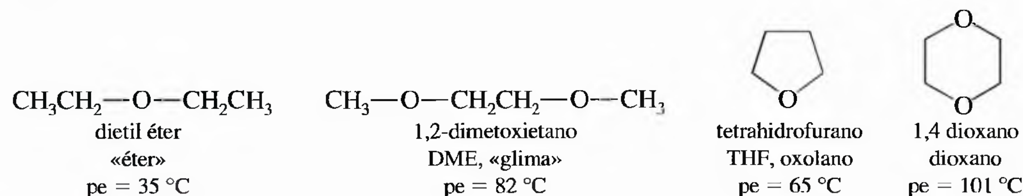
Los éteres no solvatan aniones tan bien como los alcoholes. Las sustancias iónicas con aniones pequeños «duros» requieren una fuerte solvatación para romper su enlace iónico, por lo que suelen ser insolubles en éteres. Las sustancias con aniones grandes, difusos, como los yoduros, acetatos y otros aniones orgánicos, tienden a ser más solubles en éter que las sustancias con aniones más pequeños.

Los alcoholes no se pueden utilizar como disolventes de los reactivos que son más básicos que el ión alcóxido. El grupo hidroxilo protona la base con rapidez, destruyendo el reactivo básico.

1 *Nota de los traductores:* Pe = 10.8°C (1 atm), Pf no disponible. Datos obtenidos del *Handbook of Chemistry and Physics*, 83.ª edición, D. R. Lide, Editor, CRC Press, New York, 2003.



Los éteres no son disolventes próticos (no tienen hidrógenos lábiles o activos) y normalmente no reaccionan con bases fuertes; por esta razón, los éteres frecuentemente se utilizan como disolventes de muchas bases polares fuertes (como el reactivo de Grignard) que requieren disolventes polares. Los cuatro éteres que se representan a continuación son los disolventes más frecuentes en las reacciones orgánicas. El DME, el THF y el dioxano son solubles en agua, mientras que el dietil éter es muy poco soluble en agua.



PROBLEMA 14.1

Escriba los disolventes que se citan a continuación por orden decreciente de la facilidad que tienen para disolver cada uno de los siguientes compuestos:

Solutos

(a) NaOAc (b)



naftaleno

(c)



2-naftol

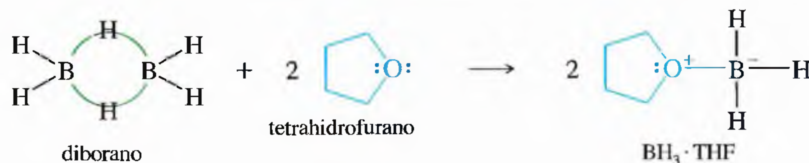
Disolventes

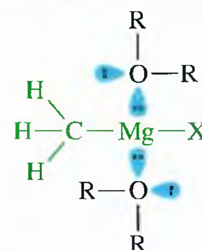
dietil éter
agua
etanol
diclorometano

14.2D Complejos estables de los éteres con los reactivos

Las propiedades especiales de los éteres (polaridad, pares solitarios, relativa poca reactividad) facilitan la formación y utilización de muchos reactivos. Por ejemplo, los reactivos de Grignard no se pueden obtener a menos que esté presente un éter (normalmente dietil éter o THF), debido a la función de estabilización que ejerce el éter al coordinarse, a través de sus pares solitarios de electrones, con el átomo de magnesio. Esta compartición de electrones estabiliza al reactivo y al mismo tiempo ayuda a mantenerlo en disolución (Figura 14.4).

Complejos con electrófilos Los electrones no enlazantes de un éter también estabilizan al borano, BH_3. El borano puro se encuentra formando un dímero llamado diborano, B_2H_6. El diborano es un gas tóxico, inflamable y explosivo, cuya utilización es peligrosa y no conveniente. El borano forma un complejo estable con el tetrahidrofurano. El complejo $BH_3 \cdot THF$ es comercial y está disponible en disolución 1 M; es de fácil manipulación y puede ser transferido desde el recipiente al reactor como cualquier otro reactivo sensible al aire. La disponibilidad comercial del $BH_3 \cdot THF$ ha contribuido a la utilización de la hidroboración como una reacción frecuente en química orgánica (Sección 8.7).

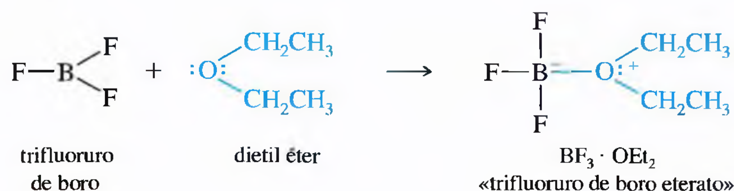




▲ **Figura 14.4**
La coordinación de un éter con un reactivo de Grignard estabiliza al reactivo y ayuda a mantenerlo en disolución.

El trifluoruro de boro (ácido de Lewis fuerte) se utiliza como catalizador en una amplia variedad de reacciones. Lo mismo que el diborano, el BF_3 es un gas tóxico, pero el BF_3 forma un complejo estable con los éteres, permitiendo que sea almacenado y

manipulado con facilidad. El complejo del BF_3 con dietil éter se conoce como «trifluoruro de boro eterato», $BF_3 \cdot Et_2O$.



PROBLEMA 14.2

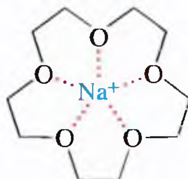
El tricloruro de aluminio ($AlCl_3$) se disuelve en éter, desprendiendo una gran cantidad de calor (esta reacción puede ser bastante violenta si se calienta demasiado). Represente la estructura del complejo tricloruro de aluminio eterato que se forma.

Los microorganismos también producen compuestos cíclicos que solvatan específicamente cationes metálicos, utilizando átomos de nitrógeno y de oxígeno para complejar el ión dentro del anillo. Una de las funciones de estos compuestos es captar y transportar el hierro a través de las membranas bacterianas.

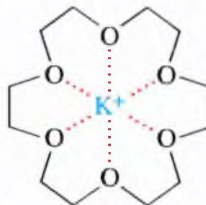
Complejos de los éteres corona En el Capítulo 6 se vio el uso de los **éteres corona**, grandes poliéteres cíclicos que solvatan específicamente a cationes metálicos mediante la complejación del metal en el centro del anillo. Éteres corona diferentes solvatan a cationes diferentes, dependiendo del tamaño relativo del éter corona y del catión, así como del número de átomos de oxígeno susceptibles de coordinarse con el catión.



12-corona-4 solvata al Li^+



15-corona-5 solvata al Na^+



18-corona-6 solvata al K^+



18-corona-6 con K^+ solvatado

Los éteres corona también se pueden utilizar para extraer los elementos radioactivos de los residuos radioactivos; por ejemplo, el cesio y el estroncio radioactivos se pueden extraer utilizando derivados especiales del éter 18-corona-6.

La complejación con éteres corona con frecuencia permite que las sales inorgánicas polares se disuelvan en disolventes orgánicos no polares. Este aumento de solubilidad permite que las sales polares se utilicen en condiciones apróticas, donde los aniones no complejados pueden incrementar enormemente la reactividad. Por ejemplo, en la Sección 6.10B se utilizó 18-corona-6 para disolver fluoruro de potasio en acetonitrilo (CH_3CN), donde el ión fluoruro pobremente solvatado es un nucleófilo moderadamente fuerte. Otras muchas sales, incluyendo los carboxilatos ($RCOO^-K^+$), cianuros (KCN) y permanganatos ($KMnO_4$), se pueden disolver en disolventes orgánicos apróticos (y con frecuencia apolares) utilizando éteres corona. En cada caso, el éter corona compleja sólo al catión, dejando «desnudo» al anión, lo que le hace fuertemente reactivo.

PROBLEMA 14.3

En la presencia de 18-corona-6, el permanganato de potasio se disuelve en benceno para formar «benceno púrpura», un reactivo útil para oxidar alquenos en un medio aprótico. Haga una representación del complejo para demostrar por qué el $KMnO_4$ se disuelve en benceno y por qué aumenta la reactividad del permanganato.

14.3 Nomenclatura de los éteres

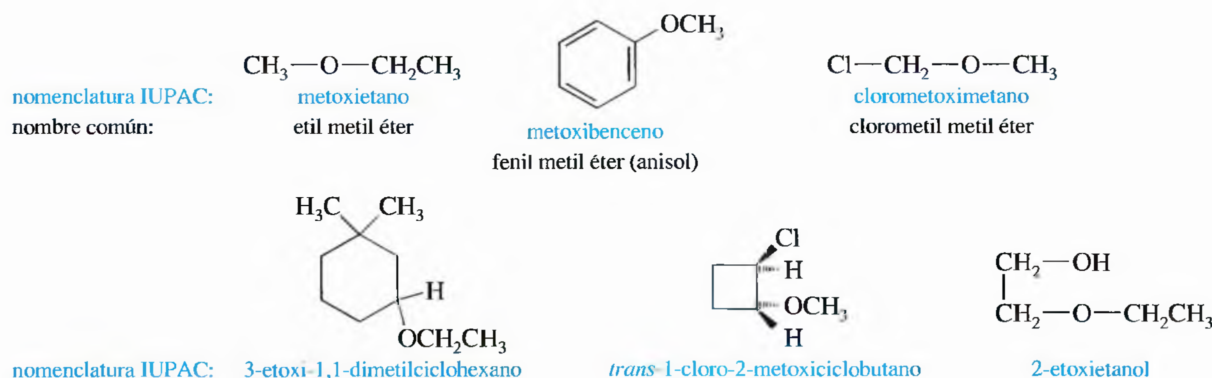
Hasta ahora, se ha utilizado la nomenclatura común de los éteres, a veces conocida como sistema radico-funcional (*alquil alquil éter*). El sistema de la IUPAC, utilizado generalmente para éteres más complicados, a veces se denomina sistema (sustitutivo) *alcoxi alcano*. Para los éteres más sencillos casi siempre se utiliza la nomenclatura común.

14.3A Nomenclatura común (nomenclatura radico-funcional)

Los nombres comunes de los éteres se forman nombrando los dos grupos alquilo enlazados al oxígeno y añadiendo la palabra *éter*. En el sistema habitual, los grupos alquilo deberían nombrarse por orden alfabético, pero mucha gente todavía utiliza el sistema antiguo, que nombra los grupos por orden de complejidad. Por ejemplo, si uno de los grupos alquilo es el metilo y el otro el *terc*-butilo, el nombre común seria «*terc*-butil metil éter», y según la nomenclatura antigua, «metil *terc*-butil éter» (o MTBE); si los dos grupos son metilo, el nombre es «dimetil éter».

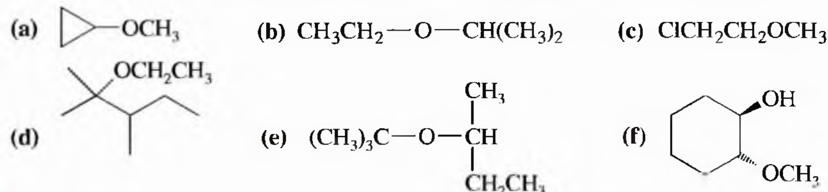
14.3B Nomenclatura IUPAC (nomenclatura sustitutiva: alcoxi alcano)

La nomenclatura IUPAC utiliza el grupo alquilo más complejo como el grupo principal y el resto de los éteres como grupos alcoxi; por ejemplo, el ciclohexil metil éter se nombraría metoxiciclohexano. Esta nomenclatura sistemática con frecuencia es la única forma de nombrar los éteres complejos.



PROBLEMA 14.4

Dé un nombre común y un nombre sistemático para los siguientes compuestos:



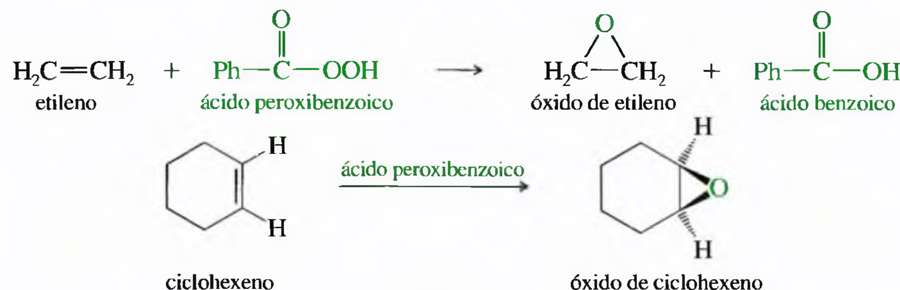
14.3C Nomenclatura de éteres cíclicos

Los éteres cíclicos son los primeros ejemplos de compuestos heterocíclicos que se introducen en este texto. Los compuestos heterocíclicos contienen un anillo en el que uno de sus átomos es un elemento diferente al carbono; a este átomo, conocido como heteroátomo, se le da el número 1 cuando se numera el anillo. Los éteres heterocíclicos son una clase de éteres especialmente importantes y útiles.

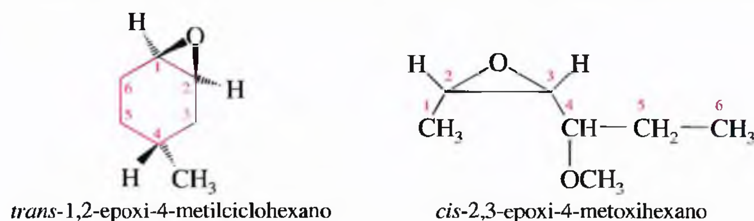
Epóxidos (oxiranos) Anteriormente ya se ha mencionado la química de los epóxidos (Sección 8.12). Los epóxidos son éteres cíclicos de tres miembros, formados generalmente por la oxidación con peroxiácidos de los alquenos correspondientes. El nombre común de

un epóxido se forma añadiendo «óxido» al nombre del alqueno que se ha oxidado. Las reacciones siguientes muestran la síntesis y los nombres comunes de dos epóxidos sencillos.

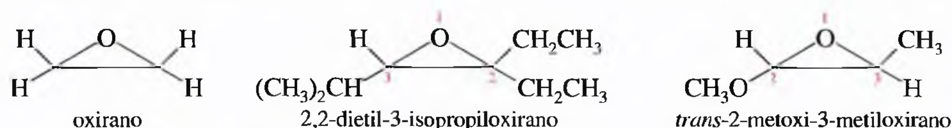
El óxido de etileno se ha utilizado para fumigar alimentos, tejidos y el suelo, y para esterilizar instrumentos biomédicos. Se difunde rápidamente a través de los materiales sin perjudicarlos. Su efecto bactericida probablemente sea debido a su facilidad para alquilar enzimas de actividad fundamental para los microorganismos.



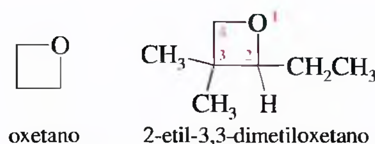
Un método sistemático de nomenclatura de los epóxidos consiste en nombrar las moléculas utilizando el término «epoxi» como un sustituyente, indicando los localizadores de los dos átomos de carbono a los que está enlazado el puente oxigenado (epoxi).



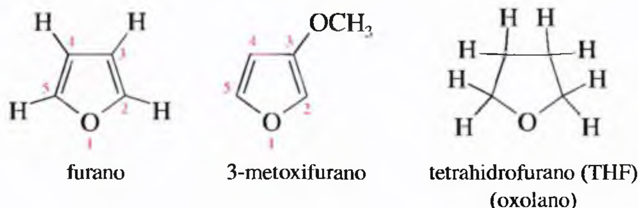
Otro método sistemático nombra los epóxidos como derivados del compuesto de partida (del que formalmente derivan), como por ejemplo óxido de etileno, o bien, utilizando la nomenclatura de heterociclos «oxirano» como el nombre sistemático para el óxido de etileno. En este sistema, los átomos del anillo del compuesto heterocíclico se nombran comenzando por el heteroátomo y siguiendo el sentido que dé la numeración más baja a los sustituyentes.



Oxetanos Los éteres cíclicos menos frecuentes son los oxetanos, anillos de cuatro miembros. Debido a la tensión de estos anillos, son más reactivos que los éteres cíclicos de más miembros y que los éteres de cadena abierta; sin embargo, no son tan reactivos como los oxiranos (epóxidos).

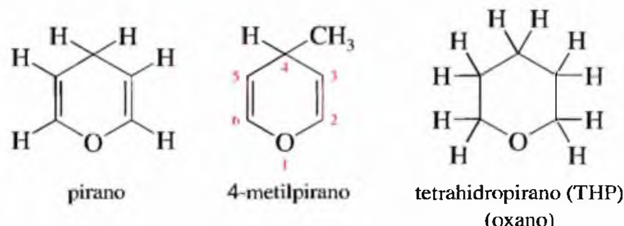


Furanos (oxolanos) Los éteres cíclicos de cinco miembros frecuentemente se conocen con el nombre del anillo aromático de este grupo, **furano**. En el Capítulo 16 se estudiará la aromaticidad del furano y de otros heterociclos. Para los anillos de cinco miembros que contienen un átomo de oxígeno también se utiliza el término sistemático de **oxolano**.

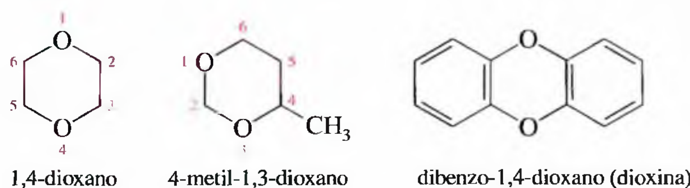


El éter cíclico saturado de cinco miembros se asemeja al furano, pero tiene cuatro átomos de hidrógeno adicionales, por lo tanto, se conoce como *tetrahidrofurano* (THF). El tetrahidrofurano, uno de los éteres más polares, es un excelente disolvente orgánico (no hidroxílico) de reactivos polares. Las reacciones de Grignard a veces tienen lugar en THF, incluso cuando no se producen en dietil éter.

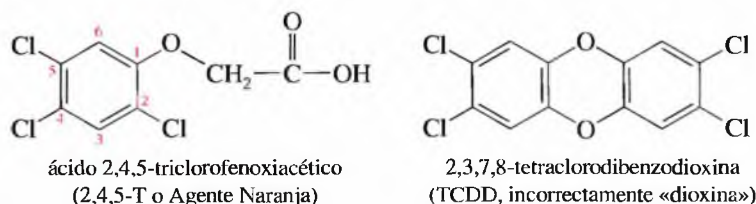
Piranos (oxanos) Los éteres cíclicos de seis miembros a veces se denominan como derivados del **pirano**, un éter insaturado. El compuesto saturado tiene cuatro átomos de hidrógeno más, por lo que se conoce como *tetrahidropirano* (THF). Para los anillos de seis miembros que contienen un átomo de oxígeno también se utiliza el término sistemático **oxano**.



Dioxanos Los éteres cíclicos de seis miembros con dos átomos de oxígeno se denominan **dioxanos**. El dioxano usado con más frecuencia es aquel que posee dos átomos de oxígeno en posición 1,4. El 1,4-dioxano es miscible con el agua y es muy utilizado como disolvente polar en las reacciones orgánicas.



La *dioxina* es un nombre que se utiliza con frecuencia para denominar a la dibenzodioxina, que posee una estructura de 1,4-dioxano unido a dos anillos bencénicos. La palabra dioxina con frecuencia se utiliza incorrectamente en los medios de comunicación, cuando se hace referencia a la 2,3,7,8-tetraclorodibenzodioxina (TCDD), sustancia altamente tóxica subproducto de la síntesis y contaminante del herbicida conocido como 2,4,5-T o Agente Naranja. Sorprendentemente, la TCDD ha estado en el ambiente durante millones de años, ya que también se forma en la combustión de la materia orgánica en los incendios forestales. La mayoría de las dioxinas son tóxicas y cancerígenos (causantes de cáncer), ya que se asocian al ADN alterando la información del código genético.



PROBLEMA 14.5

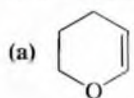
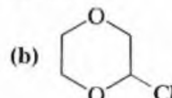
El 1,4-dioxano se obtiene comercialmente mediante la catálisis ácida de la deshidratación de un alcohol.

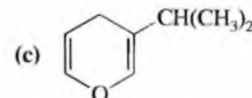
(a) Formule el alcohol que al ser deshidratado da lugar a 1,4-dioxano.

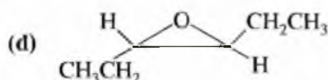
(b) Proponga un mecanismo para esta reacción.

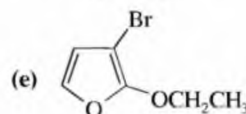
PROBLEMA 14.6

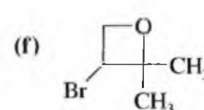
Nombre los siguientes éteres heterocíclicos:

(a) 
(b) 

(c) 

(d) 

(e) 

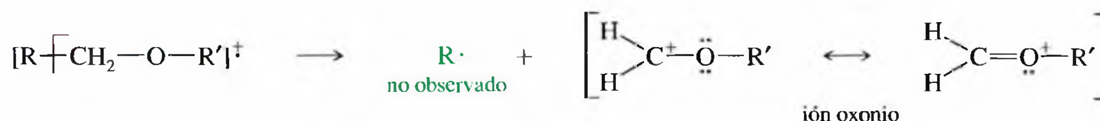
(f) 

14.4 Espectroscopía de los éteres

Espectroscopía de infrarrojo de los éteres El espectro no presenta absorciones obvias o característica de los éteres. La mayoría de los éteres presentan una tensión C—O de moderada a fuerte entre 1 000 y 1 200 cm^{-1} (en la región de la huella dactilar), pero también la presentan otros muchos compuestos diferentes a los éteres. El espectro de infrarrojo puede ser útil porque *no* muestra la presencia de grupos carbonilo (C=O) ni de grupos hidroxilo (O—H). Si la fórmula molecular contiene un átomo de oxígeno, la falta de absorciones de grupos carbonilo o hidroxilo en el espectro de IR sugiere la presencia de un éter.

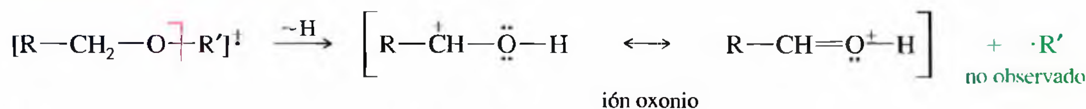
Espectrometría de masas de los éteres La fragmentación más habitual de los éteres es la debida a la ruptura al nivel de uno de los átomos de carbono que van enlazados al oxígeno. Como este carbono está en posición *alfa* respecto al átomo de oxígeno, esta fragmentación se conoce como **ruptura en α**. El *ión oxonio* (oxígeno con tres enlaces y una carga positiva) resultante está estabilizado por resonancia por los electrones no enlazantes del oxígeno.

Ruptura en α

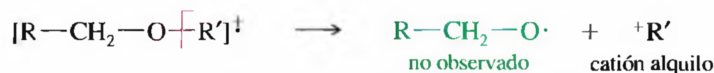


Otra ruptura habitual es la pérdida de cualquiera de los dos grupos alquilo para dar lugar a otro ión oxonio o a un catión alquilo.

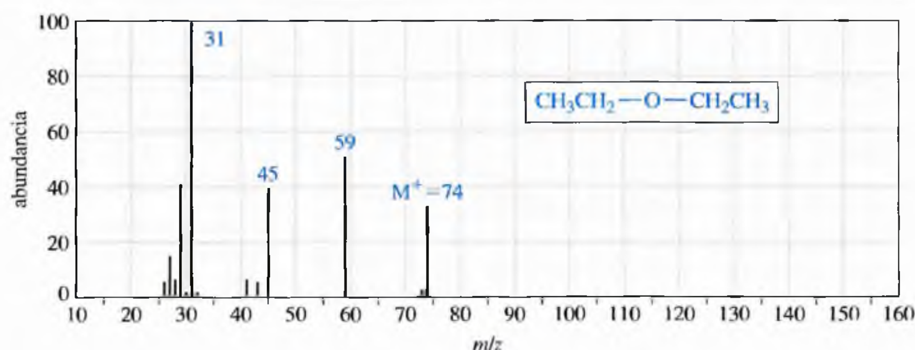
Pérdida de un grupo alquilo



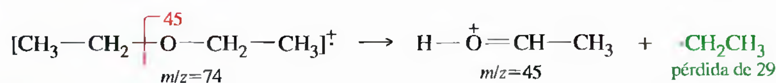
o



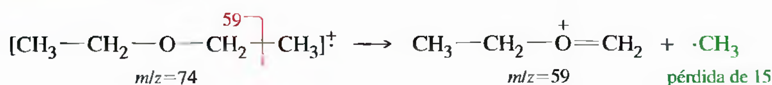
En la Figura 14.5 se representa el espectro de masas del dietil éter. Los cuatro tipos de iones más abundantes corresponden al ión molecular, a la pérdida de un grupo etilo, a la ruptura α y a la pérdida de una molécula etileno combinada con ruptura en α. Todas estas formas de ruptura dan lugar a iones oxonio estabilizados por resonancia.



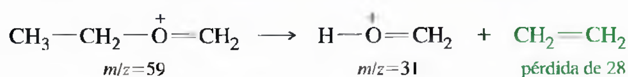
Pérdida de un grupo etilo



Ruptura en α



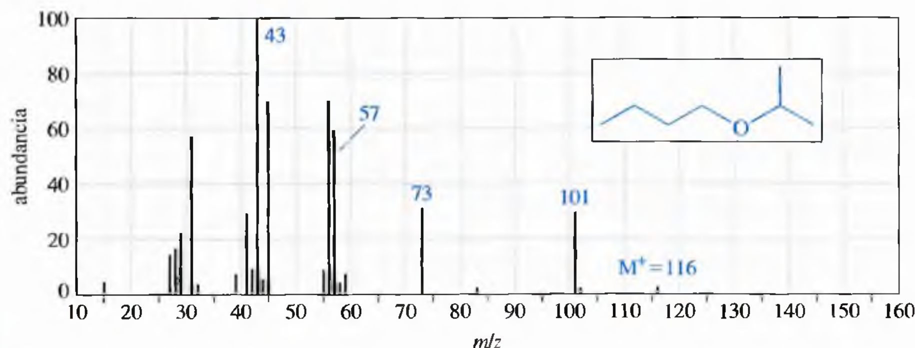
Ruptura en α combinada con la pérdida de una molécula de etileno



◀ **Figura 14.5**
El espectro de masas del dietil éter presenta picos mayoritarios correspondientes al ión molecular, a la pérdida de un grupo etilo, a la ruptura en α y a la ruptura en α combinada con la pérdida de una molécula de etileno.

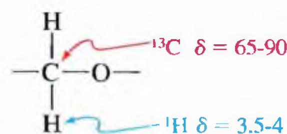
PROBLEMA 14.7

Proponga una fragmentación que explique cada uno de los picos del espectro de masas del *n*-butil isopropil éter.



Espectroscopía de RMN de éteres En el espectro de ^{13}C-RMN, un átomo de carbono enlazado al oxígeno generalmente absorbe entre $\delta = 65$ ppm y $\delta = 90$ ppm. Los protones de los átomos del carbono que va enlazado al oxígeno generalmente absorben a desplazamientos químicos entre 3.5 y 4 ppm en el espectro de ^1H-RMN. Los alcoholes y los éteres presentan señales en este intervalo. *Véase*, por ejemplo, el espectro de RMN del *terc*-butil metil éter (p. 554) y el del etanol (p. 572). Si un

compuesto que contiene C, H y O tiene señales en ese intervalo y no presenta tensiones O—H ni C=O en el espectro de IR, el grupo funcional que contiene con más probabilidad es el éter.



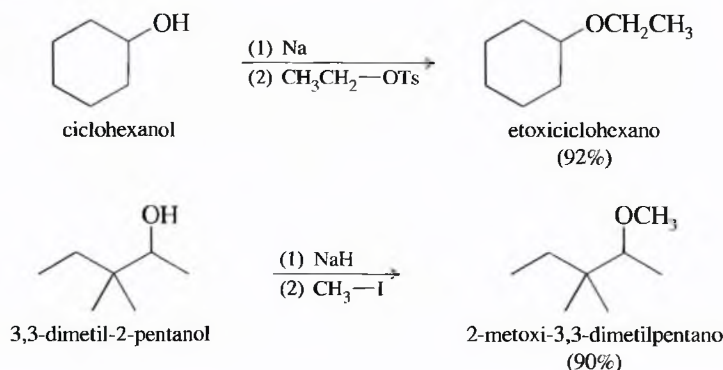
14.5 La síntesis de Williamson de éteres

Ya se han visto con anterioridad los métodos más comunes para sintetizar éteres, los cuales se volverán a revisar, profundizando en el mecanismo, para determinar qué métodos son los más adecuados a la hora de preparar diversas clases de éteres. La **síntesis de éteres de Williamson** (Sección 11.14) es la síntesis de éteres más fiable y versátil. Este método implica un ataque S_N2 de un ión alcóxido a un haluro de alquilo primario no impedido o tosilato. Los haluros de alquilo secundarios y los tosilatos se utilizan ocasionalmente en la síntesis de Williamson, pero hay competencia de las reacciones de eliminación, por lo que los rendimientos con frecuencia son bajos.



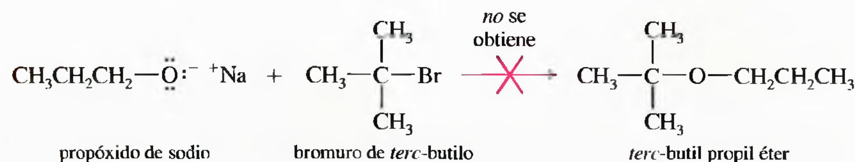
El alcóxido generalmente se obtiene añadiendo Na, K o NaH al alcohol (Sección 11.14).

Ejemplos



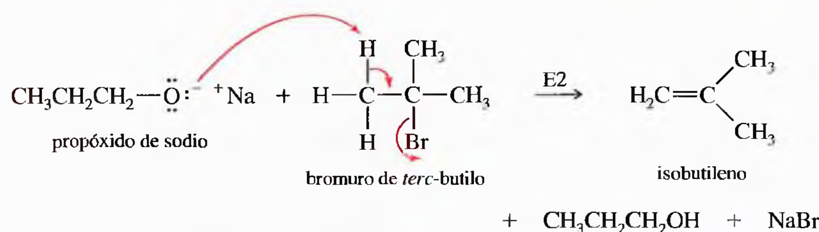
PROBLEMA RESUELTO 14.1

(a) ¿Por qué la siguiente reacción no es un buen método para la síntesis de *terc*-butil propil éter?
(b) ¿Cuál sería el producto mayoritario de esta reacción?
(c) Proponga una síntesis mejor para el *terc*-butil propil éter.



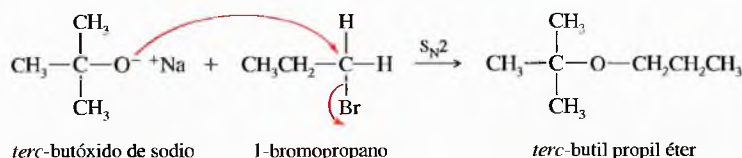
SOLUCIÓN

(a) La reacción S_N2 que tendría que producirse no es posible con haluros de alquilo terciarios.
(b) El ión alcóxido es una base fuerte y un nucleófilo, por lo que prevalece la eliminación.



+ $CH_3CH_2CH_2OH$ + NaBr

(c) Una síntesis mejor se produciría utililizando un grupo alquilo menos impedido como sustrato S_N2 y un alcóxido de un grupo alquilo más impedido.



terc-butóxido de sodio   1-bromopropano   *terc*-butil propil éter

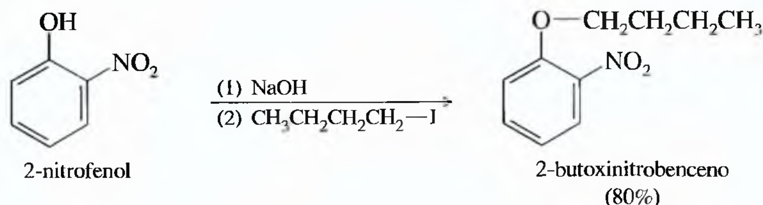
SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Para transformar dos alcoholes en un éter, se transforma el alcohol más impedido en su alcóxido y el alcohol menos impedido en su tosilato (o un haluro de alquilo). Hay que asegurarse de que el tosilato (o haluro) es un buen sustrato para una reacción S_N2.

PROBLEMA 14.8

Proponga una síntesis de Williamson del 3-butoxi-1,1-dimetilciclohexano a partir de 3,3-dimetilciclohexanol y butanol.

Síntesis de fenil éteres Para la síntesis de éteres de Williamson se puede utilizar un fenóxido (derivado de un fenol o alcohol aromático) como nucleófilo, pero no un haluro de fenilo como sustrato (electrófilo). Los fenoles son más ácidos que los alcoholes alifáticos (Sección 10.6) y el hidróxido de sodio es lo suficientemente básico para formar el ión fenóxido. Lo mismo que con otros alcóxidos, el electrófilo debería tener en el centro reactivo un grupo alquilo primario no impedido y un buen grupo saliente.



2-nitrofenol   2-butoxinitrobenceno (80%)

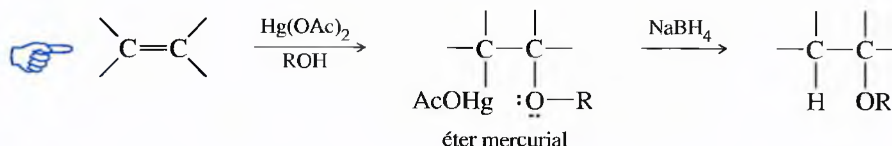
PROBLEMA 14.9

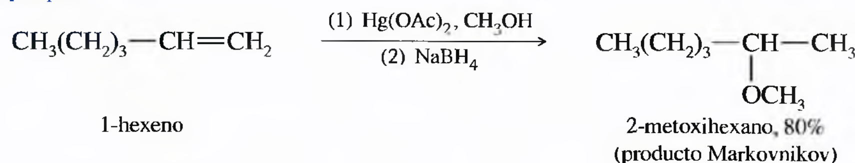
Explique cómo utilizaría la síntesis de éteres de Williamson para preparar los siguientes éteres. Se puede utilizar cualquier alcohol o fenol como sustancia orgánica de partida.

(a) ciclohexil propil éter
(b) isopropil metil éter
(c) 1-metoxi-4-nitrobenceno
(d) etil *n*-propil éter (dos formas)
(e) bencil *terc*-butil éter (grupo bencilo = Ph—CH_2—)

14.6 Síntesis de éteres mediante alcoximercuriación-desmercuriación

En el proceso de **alcoximercuriación-desmercuriación** se añade una molécula de un alcohol a un doble enlace de un alqueno (Sección 8.6). Se obtiene un éter, tal como se muestra a continuación.





SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS
En la alcoximercuriación el grupo —OR del alcohol se adiciona al átomo de carbono más sustituido del doble enlace C=C.

PROBLEMA 14.10

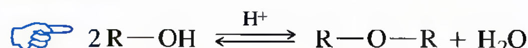
Explique cómo se sintetizarían los siguientes éteres mediante: (1) alcoximercuriación-desmercuriación y (2) síntesis de Williamson. (Cuando, para un éter determinado, alguno de los métodos no se pueda utilizar, explique a qué es debido.)

(a) 2-metoxibutano
(b) ciclohexil etil éter
(c) 2-metil-1-metoxiciclopentano
(d) 1-metil-1-metoxiciclopentano
(e) 1-metil-1-isopropoxiciclopentano
(f) *terc*-butil fenil éter

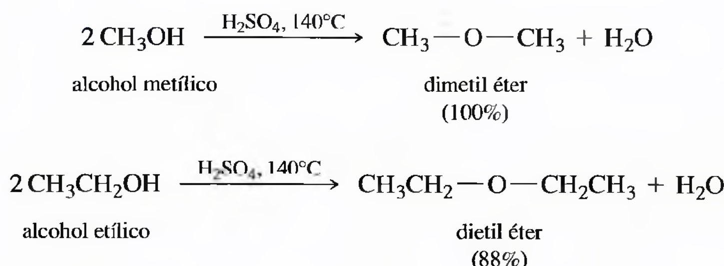
14.7 Síntesis industrial: deshidratación bimolecular de alcoholes

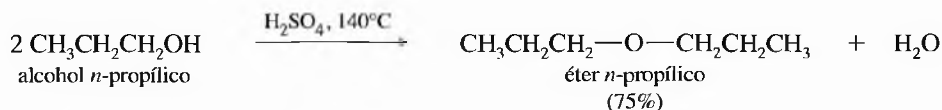
El método más barato para sintetizar éteres simétricos sencillos es la deshidratación bimolecular catalizada por ácidos, discutida en la Sección 11.10B. La deshidratación unimolecular (para dar lugar a un alqueno) compite con la deshidratación bimolecular que da lugar a un éter. El alcohol tiene que tener un grupo alquilo primario no impedido y la temperatura debe mantenerse baja. Si el alcohol está impedido o la temperatura es demasiado alta, la competencia entre la sustitución y eliminación se desplaza a favor de la eliminación y se obtiene muy poca cantidad de éter. La deshidratación bimolecular se utiliza en la industria para obtener éteres simétricos a partir de alcoholes primarios. Como la deshidratación tiene un alcance tan limitado, es poco utilizada en el laboratorio para la síntesis de éteres.

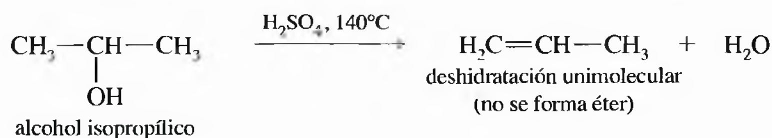
Deshidratación bimolecular



Ejemplos







Si se controlan cuidadosamente las condiciones, la deshidratación bimolecular es una forma barata de sintetizar dietil éter. De hecho, éste es el método industrial que se utiliza para producir millones de litros de dietil éter cada año.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

La deshidratación bimolecular de los alcoholes no suele ser un buen método sintético de éteres en el laboratorio.

PROBLEMA 14.11

Explique por qué la deshidratación bimolecular no es un buen método para obtener éteres asimétricos como por ejemplo el etil metil éter.

PROBLEMA 14.12

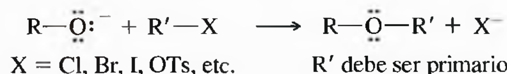
Proponga un mecanismo para la deshidratación, catalizada por un ácido, del alcohol *n*-propílico a éter *n*-propílico, tal como se ha indicado con anterioridad. Cuando se deja que la temperatura se eleve demasiado, se forma propeno. Proponga un mecanismo para la formación de propeno y explique por qué está favorecida esta formación a temperaturas más altas.

PROBLEMA 14.13

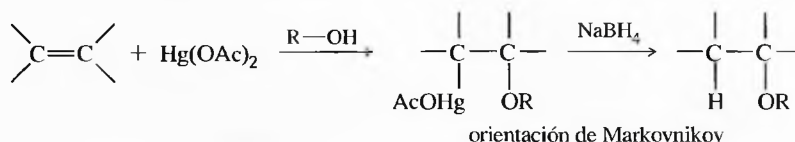
¿Cuál de los siguientes éteres se puede formar con buen rendimiento a partir de los alcoholes correspondientes? Sugiera un método alternativo para aquellos alcoholes que no se puedan formar por deshidratación.
(a) dibutil éter **(b)** etil *n*-propil éter **(c)** di-*sec*-butil éter

RESUMEN Síntesis de éteres

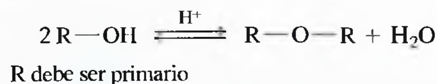
1. Síntesis de éteres de Williamson (Secciones 11.14 y 14.5)



2. Adición de un alcohol a un doble enlace: alcoximercuriación-desmercuriación (Secciones 8.6 y 14.6)



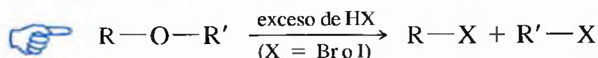
3. Deshidratación bimolecular de alcoholes: síntesis industrial (Secciones 11.10B y 14.7)



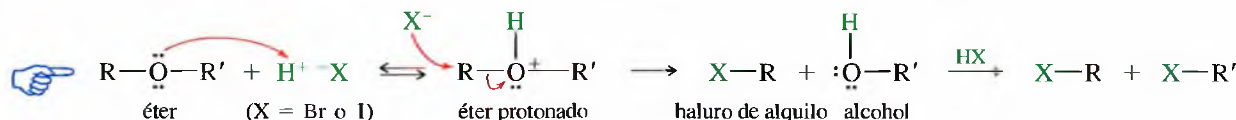
14.8 Ruptura de éteres con HBr y HI

Al contrario que los alcoholes, los éteres no se suelen utilizar como intermedios sintéticos, ya que no experimentan muchas reacciones. Esta poca reactividad hace que los éteres sean muy utilizados como disolventes, aunque suelen participar en un número limitado de reacciones.

Cuando un éter se calienta con HBr o HI, se rompe y da lugar a bromuros de alquilo o yoduros de alquilo, respectivamente.



Los éteres no reaccionan con la mayoría de las bases, pero reaccionan en condiciones ácidas. Un éter protonado puede experimentar sustitución o eliminación, con la liberación de un alcohol. Los éteres reaccionan con HBr y HI concentrado, ya que estos reactivos son lo suficientemente ácidos para protonar al éter, y el ión bromuro y yoduro son buenos nucleófilos para la sustitución.

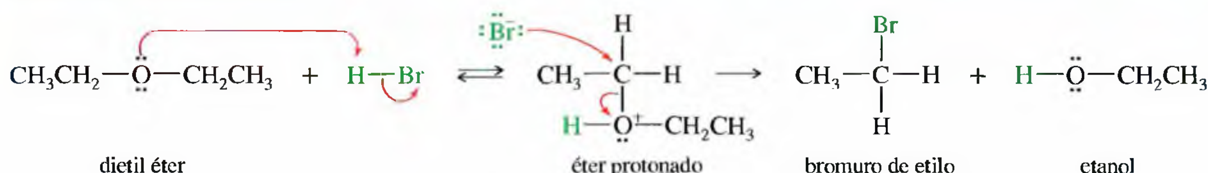


Esta reacción transforma un dialquil éter en dos haluros de alquilo; sin embargo, las condiciones son muy fuertes y la molécula no ha de contener ningún grupo funcional sensible a los ácidos.

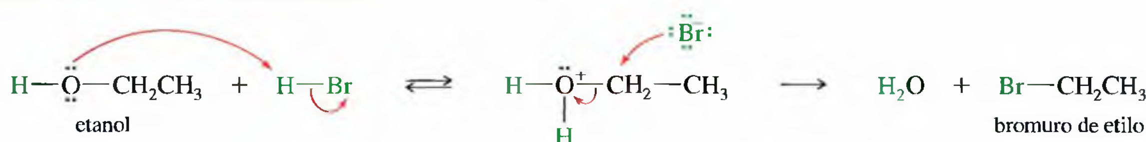
Los iones yoduro y bromuro son buenos nucleófilos pero bases débiles, por lo que son más adecuados para las sustituciones por mecanismo S_N2 que para las eliminaciones por mecanismo E2. La reacción del dietil éter con HBr es un ejemplo de este desplazamiento. El etanol que se obtiene de la ruptura reacciona con HBr (*véase* Sección 11.7) y los productos finales son dos moléculas de bromuro de etilo.

MECANISMO Ruptura de un éter con HBr

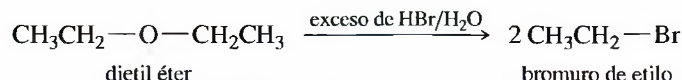
Protonación y ruptura del éter



Conversión de etanol a bromuro de etilo



Reacción global



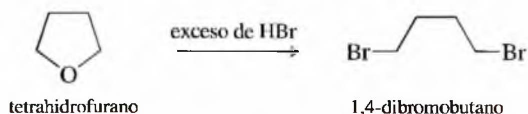
El ácido yodhídrico (HI) reacciona con los éteres de la misma forma que el HBr. El yoduro en disolución acuosa es un nucleófilo más fuerte que el bromuro en disolución acuosa y el yoduro reacciona a una velocidad más alta. El orden de reactividad de los hidrácidos de los haluros en la ruptura de éteres es el siguiente:



$$HI > HBr \gg HCl$$

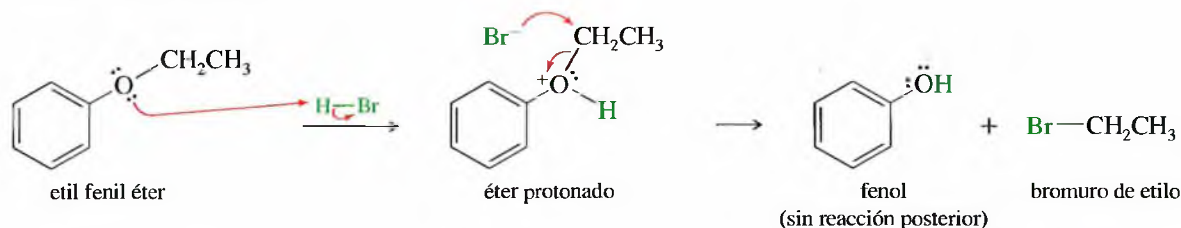
PROBLEMA 14.14

Proponga un mecanismo para la siguiente reacción:



tetrahidrofurano 1,4-dibromobutano

Fenil éteres Los fenil éteres (uno de los grupos enlazados al oxígeno es un anillo bencénico) reaccionan con HBr o HI para dar lugar a haluros de alquilo y fenoles. Los fenoles no siguen reaccionando para dar lugar a haluros, ya que el átomo de carbono, con hibridación sp^2, del fenol no puede experimentar la reacción S_N2 (o S_N1) que se necesita para la conversión a haluro.



PROBLEMA 14.15

Prediga los productos de las reacciones siguientes. En cada caso hay un exceso de ácido.

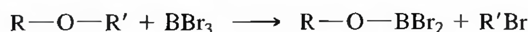
(a) etoxiciclohexano + HBr **(b)** tetrahidrofurano + HI

(c) anisol (metoxibenceno) + HBr **(d)** [cromano] + HI

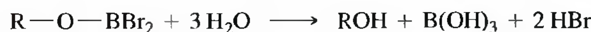
(e) Ph—O—CH_2CH_2—CH(CH_3)—CH_2—O—CH_2CH_3 + HBr

PROBLEMA 14.16

El tribromuro de boro (BBr_3) rompe éteres para dar lugar a haluros de alquilo y alcoholes.



$$R—O—R' + BBr_3 \longrightarrow R—O—BBr_2 + R'Br$$



$$R—O—BBr_2 + 3\,H_2O \longrightarrow ROH + B(OH)_3 + 2\,HBr$$

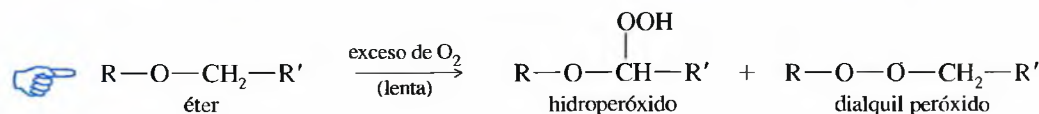
Se supone que la reacción transcurre a través del ataque de un ión bromuro sobre el aducto (sal de Lewis) entre el éter (base de Lewis) y el BBr_3 (un ácido de Lewis fuerte). Proponga un mecanismo para la reacción de *n*-butil metil éter con BBr_3 para dar lugar (después de la hidrólisis) a *n*-butanol y bromometano

SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

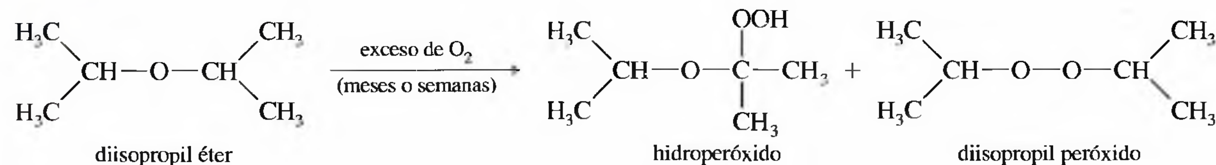
El HBr y el HI transforman los dos grupos alquilo de un éter (pero no los grupos aromáticos) en haluros de alquilo; sin embargo, los fenoles son bastante inertes.

14.9 Oxidación de éteres

Cuando los éteres se almacenan en presencia de oxígeno atmosférico, se oxidan lentamente dando lugar a hidroperóxidos y dialquilperóxidos (los dos son explosivos). Esta oxidación espontánea, producida por el oxígeno atmosférico, se denomina **«autooxidación»**.



Ejemplo

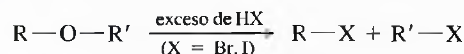


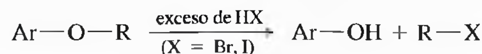
Los químicos orgánicos con frecuencia compran grandes cantidades de éter etílico y utilizan pequeñas cantidades durante un periodo de varios meses. Una vez que el recipiente se ha abierto, contiene oxígeno atmosférico, por lo que comienza el proceso de oxidación. Así, después de varios meses, puede que haya una gran cantidad de peróxidos. La destilación o la evaporación concentra los peróxidos, por lo que se puede producir una explosión.

Las explosiones se pueden evitar tomando algunas precauciones. Los éteres se deben comprar en pequeñas cantidades, guardarlos en recipientes sellados y utilizarlos lo antes posible. Cualquier procedimiento que requiera evaporación o destilación sólo se debería realizar si el éter no contiene peróxido. Cualquier éter que pueda estar contaminado por peróxidos ha de ser descartado o tratado para destruir los peróxidos.

RESUMEN Reacciones de éteres

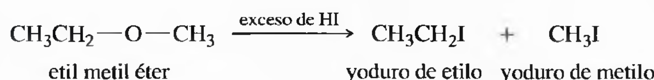
1. Ruptura por HBr y HI (Sección 14.8)



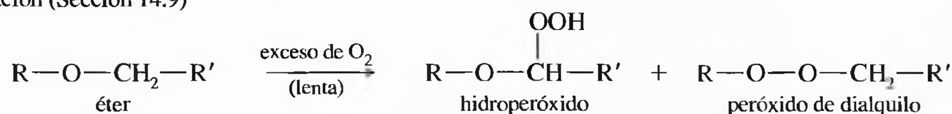


Ar = anillo aromático

Ejemplo

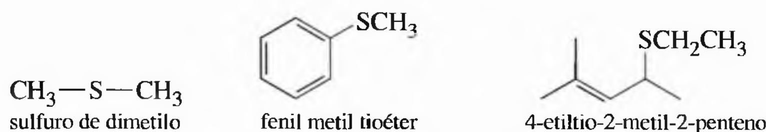


2. Autooxidación (Sección 14.9)



14.10 Sulfuros (tioéteres)

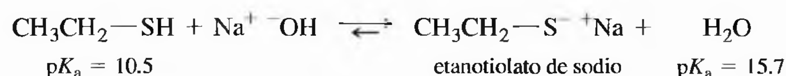
Los **sulfuros** también son conocidos como **tioéteres** porque son compuestos análogos a los éteres. Igual que los tioles, los sulfuros tienen olores fuertes característicos, generalmente muy desagradables. Los sulfuros se nombran igual que los éteres, sustituyendo la palabra «éter» por «sulfuro» en los nombres comunes. En la nomenclatura de la IUPAC (sustitutiva), el término «alcoxi» se sustituye por «alquiltio».



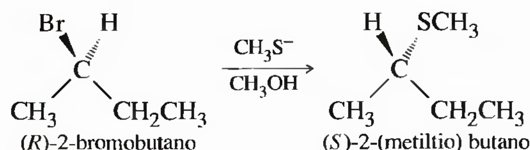
Los sulfuros se sintetizan fácilmente por el método de Williamson, utilizando un ión tiolato como nucleófilo.



Los tioles son más ácidos que el agua, por lo tanto, los iones tiolato se generan fácilmente mediante la reacción de un tiol con hidróxido de sodio acuoso.



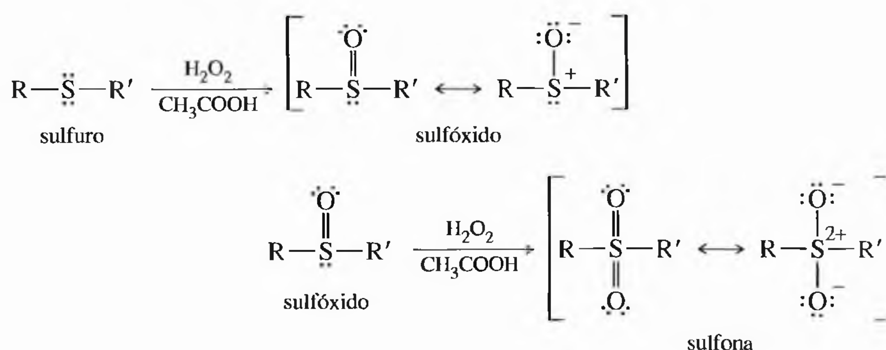
Al ser el azufre más voluminoso y más polarizable que el oxígeno, los iones tiolato son incluso mejores nucleófilos que los iones alcóxido. Los tiolatos son nucleófilos tan efectivos que los haluros de alquilo secundarios con frecuencia reaccionan para dar lugar a productos de sustitución S_N2 con buenos rendimientos.



PROBLEMA 14.17

Explique cómo sintetizaría el butil isopropil tioéter utilizando 1-butanol, 2-propanol, y cualquier disolvente o reactivo que se necesite.

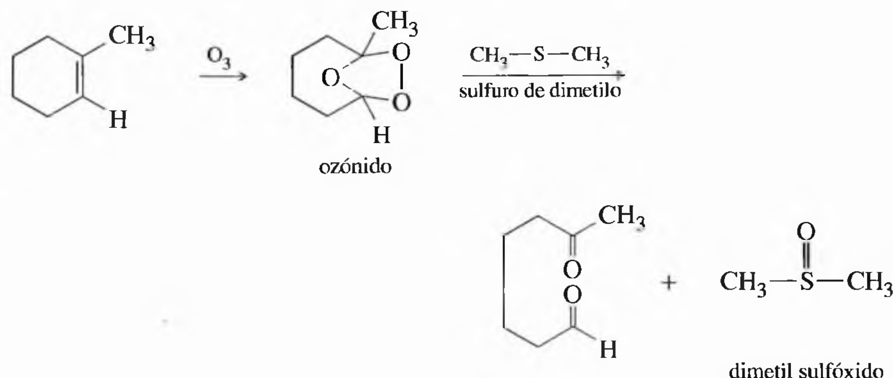
Los sulfuros son mucho más reactivos que los éteres. En un sulfuro, el azufre tiene dos pares de electrones solitarios, por lo que puede formar enlaces adicionales con otros átomos. El azufre forma enlaces particularmente fuertes con el oxígeno, y los sulfuros se oxidan fácilmente a sulfóxidos y a sulfonas. Los sulfóxidos y las sulfonas se representan, como se verá a continuación, utilizando estructuras con dobles enlaces hipervalentes o estructuras con enlaces sencillos cargadas.



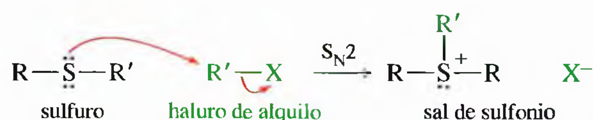
La combinación peróxido de hidrógeno/ácido acético es un buen oxidante de los sulfuros. Un equivalente de peróxido da lugar al sulfóxido y un segundo equivalente oxida el sulfóxido a sulfona. Esta combinación de reactivos probablemente reacciona vía un peroxiácido, que se formaría en equilibrio con peróxido de hidrógeno.



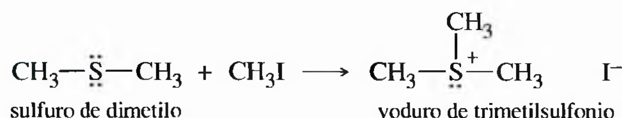
Los sulfuros, como se oxidan fácilmente, se suelen utilizar como agentes reductores; por ejemplo, el sulfuro de dimetilo se utiliza para reducir los ozónidos (potencialmente explosivos) que se obtienen a partir de la ozonólisis de los alquenos (Sección 8.15).



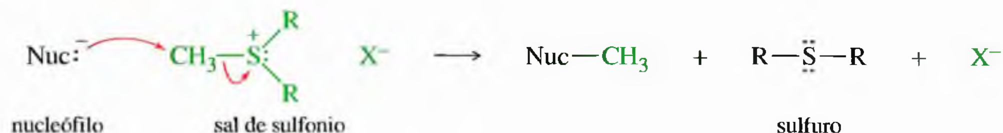
Los compuestos azufrados son más nucleófilos que los correspondientes compuestos oxigenados, debido a que el azufre es más voluminoso y más polarizable, y sus electrones de valencia están retenidos con menos fuerza por el núcleo, ya que se encuentran en orbitales más distantes del mismo. A pesar de que los éteres son nucleófilos débiles, los sulfuros son nucleófilos relativamente fuertes. Los sulfuros atacan a los haluros de alquilo no impedidos para dar lugar a **sales de sulfonio.**



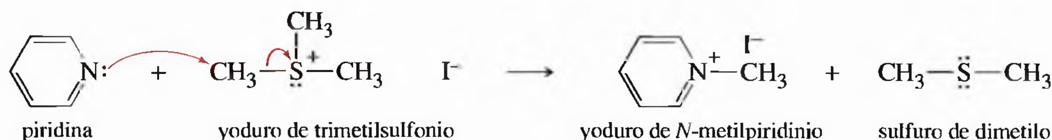
Ejemplo



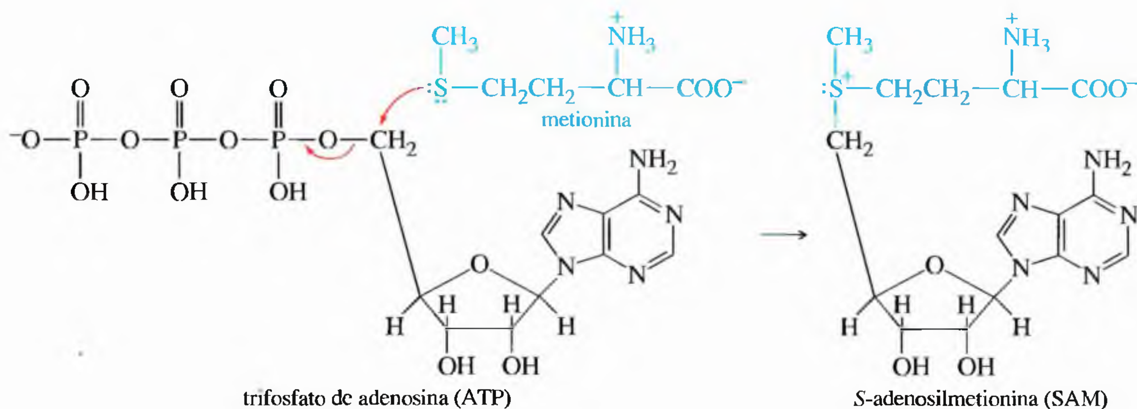
Las sales de sulfonio son buenos agentes alquilantes debido a que el grupo saliente es un sulfuro neutro. La polarizabilidad del azufre aumenta el enlace parcial en el estado de transición, disminuyendo su energía.



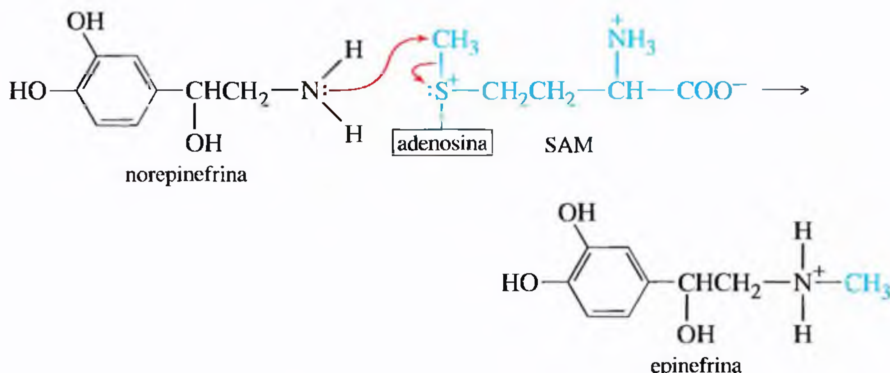
Ejemplo



Las sales de sulfonio son agentes alquilantes comunes en los sistemas biológicos; por ejemplo, la activación de la metionina por parte del ATP transcurre a través de la sal de sulfonio, *S*-adenosilmetionina (SAM), un agente metilante biológico.



La SAM transforma la norepinefrina en epinefrina (adrenalina) en las glándulas adrenales.



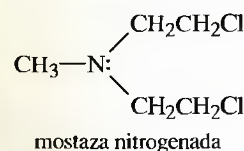
PROBLEMA 14.18

El gas mostaza, $Cl—CH_2CH_2—S—CH_2CH_2—Cl$, se utilizó en la Primera Guerra Mundial como un arma química. El gas mostaza es mucho más tóxico que un cloruro de alquilo primario típico. Su toxicidad se debe a su habilidad para alquilar grupos amino en enzimas metabólicos importantes, convirtiéndolos en enzimas inactivos.

(a) Proponga un mecanismo para explicar por qué el gas mostaza es un poderoso agente alquilante.

(b) La lejía (hipoclorito de sodio, NaOCl, un agente oxidante fuerte) neutraliza e inactiva al gas mostaza; también es efectiva contra las manchas orgánicas, ya que oxida los compuestos coloreados a compuestos incoloros. Proponga productos que se podrían formar a partir de la reacción de gas mostaza con lejía.

Las mostazas azufradas dieron lugar a las mostazas nitrogenadas, que son agentes alquilantes menos reactivos utilizados como sustancias antitumorales. Las mostazas nitrogenadas alquilan el ADN, lo que previene su replicación, conduciendo a la muerte de las células cancerosas.



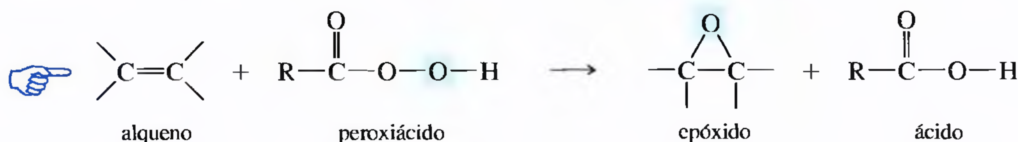
mostaza nitrogenada

14.11 Síntesis de epóxidos

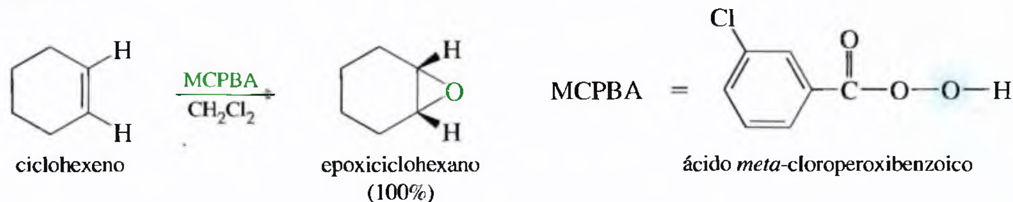
Los epóxidos se obtienen fácilmente a partir de los alquenos y (al contrario que otros éteres) participan en numerosas reacciones importantes y con interés sintético. Por este motivo, los epóxidos son intermedios sintéticos valiosos. A continuación se revisarán las técnicas de epoxidación ya explicadas con anterioridad (Sección 8.12) y se estudiarán más detalladamente la síntesis y las reacciones de los epóxidos.

14.11A Epoxidación con peroxiácidos

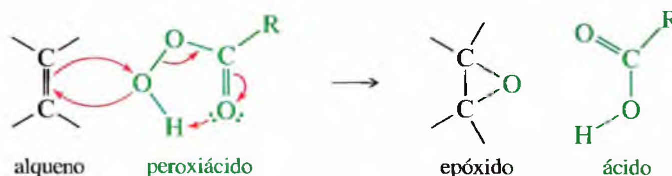
Los **peroxiácidos** (también conocidos como *perácidos*) se utilizan para transformar alquenos en epóxidos. Si la reacción transcurre en medio ácido (acuoso), el epóxido se transforma en un glicol; por lo tanto, para obtener un epóxido, se utiliza un peroxiácido débilmente ácido que sea soluble en disolventes apróticos como el CH_2Cl_2. Debido a que el ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (**MCPBA**) tiene la solubilidad adecuada, se utiliza con frecuencia para estas epoxidaciones.



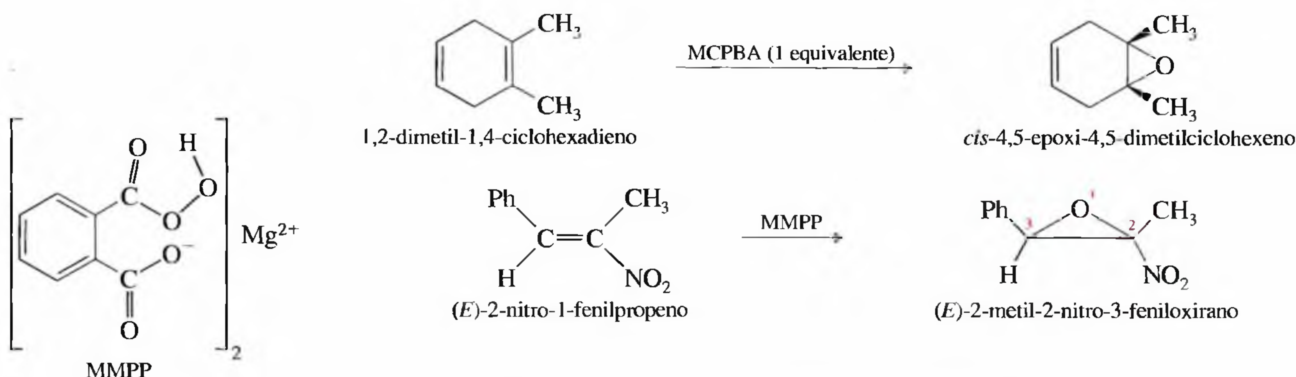
Ejemplo



La epoxidación transcurre en un solo paso, siendo una **reacción concertada** que mantiene la disposición relativa de los sustituyentes del doble enlace.

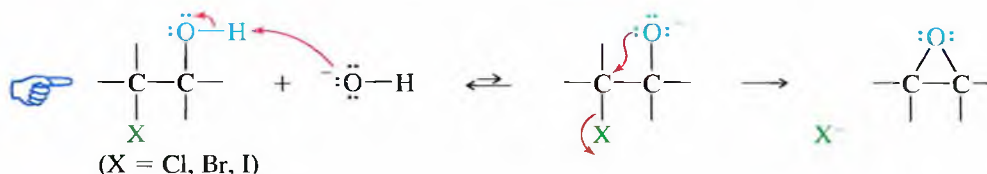


La epoxidación de un doble enlace (rico en electrones) utilizando un peroxiácido es bastante general, siendo una reacción muy rápida. Las reacciones siguientes son transformaciones posibles gracias a la estereoespecificidad de la epoxidación. El segundo ejemplo utiliza monoperoxiftalato de magnesio (**MMPP**), un peroxiácido relativamente estable que se suele utilizar en epoxidaciones a gran escala.



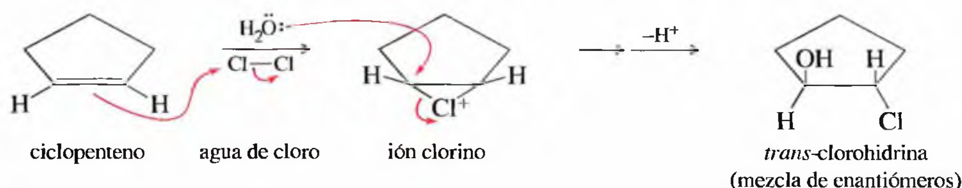
14.11B Ciclación de halohidrinas promovida por bases

Una segunda síntesis de epóxidos y de otros éteres cíclicos se realiza mediante una variación en la síntesis de éteres de Williamson. Si en una molécula está localizado un ión alcóxido y un átomo de halógeno, el alcóxido puede desplazar al ión haluro y formar un anillo. El tratamiento de una **halohidrina** con una base da lugar a un epóxido, a través de un ataque interno S_N2 (S_Ni, sustitución nucleófila intramolecular).

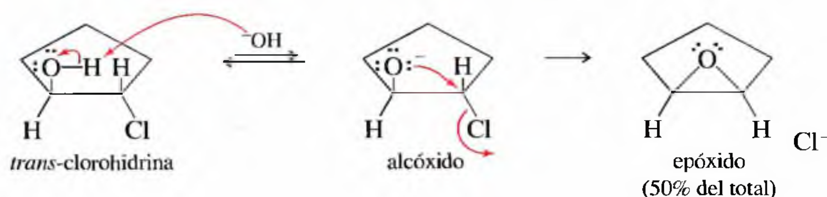


Las halohidrinas se generan fácilmente haciendo reaccionar un alqueno con una solución acuosa de un halógeno. El agua de bromo y el agua de cloro se añaden al doble enlace con orientación de Markovnikov (Sección 8.11). El esquema siguiente muestra la reacción del ciclopenteno con agua de cloro para dar lugar a la clorohidrina correspondiente. El tratamiento de la clorohidrina con hidróxido de sodio acuoso da lugar al epóxido.

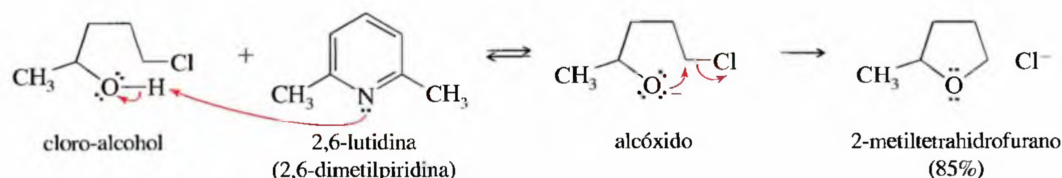
Formación de la clorohidrina



Sustitución nucleófila intramolecular de la clorohidrina



Esta reacción se puede utilizar para sintetizar éteres cíclicos con anillos más grandes. La dificultad se encuentra en evitar que la base (añadida para desprotonar al alcohol) ataque y desplace al haluro. Para desprotonar el grupo hidroxilo y transformarlo en un éter cíclico de cinco miembros, se puede utilizar 2,6-lutidina, una base voluminosa que no puede atacar con facilidad a un átomo de carbono. Los éteres cíclicos de cinco, seis y siete miembros (y ocasionalmente los de cuatro miembros) se forman de esta manera.



PROBLEMA 14.19

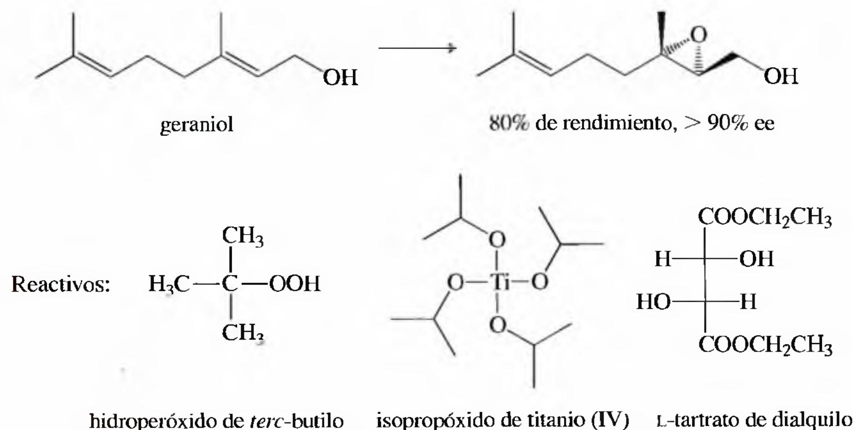
Explique cómo realizaría las siguientes transformaciones. Alguno de estos ejemplos requiere más de un paso.

(a) 2-metilpropeno → 2,2-dimetiloxirano
(b) 1-feniletanol → 2-feniloxirano
(c) 5-cloro-1-penteno → tetrahidropirano
(d) 5-cloro-1-penteno → 2-metiltetrahidrofurano
(e) 2-cloro-1-hexanol → 1,2-epoxihexano

PROBLEMA 14.20

El premio Nobel de química de 2001 se concedió a tres químicos orgánicos por los métodos desarrollados para la síntesis asimétrica catalítica. Una síntesis asimétrica (o enantioselectiva) es la que transforma una sustancia inicial aquiral en un producto quiral, con alta riqueza enantiomérica. K. Barre Sharpless (The Scripps Research Institute) desarrolló una epoxidación asimétrica de alcoholes alílicos que daba excelentes rendimientos químicos y un exceso enantiomérico (ee) superior al 90%.

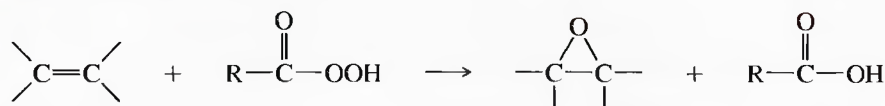
En la epoxidación de Sharpless se utiliza hidroperóxido de *terc*-butilo, isopropóxido de titanio (IV) y un tartrato de dialquilo como reactivos. Un ejemplo es la epoxidación del geraniol.



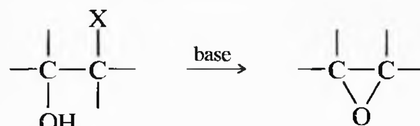
(a) ¿Cuál de estos reactivos es el agente oxidante más probable? Es decir, ¿qué reactivo se reduce en la reacción? ¿Qué función tiene el resto de los reactivos?
(b) Cuando los reactivos aquirales reaccionan para dar lugar a un producto quiral, el producto generalmente es una mezcla racémica. ¿A qué se debe que la epoxidación de Sharpless dé como producto un enantiómero prácticamente puro?
(c) Represente la estructura del otro enantiómero del producto. ¿Qué reactivos utilizaría si quisiera epoxidar geraniol para dar lugar al otro enantiómero?

RESUMEN Síntesis de epóxidos

1. Epoxidación con peroxiácidos (Sección 14.11A)

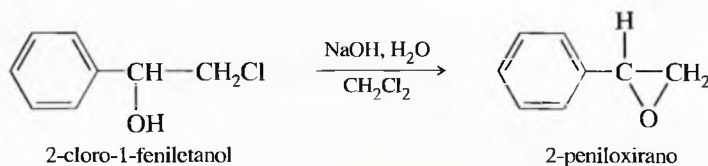


2. Ciclación de halohidrinas promovida por bases (Sección 14.11B)



X = Cl, Br, I, OTs, etc.

Ejemplo



2-cloro-1-feniletanol — 2-peniloxirano

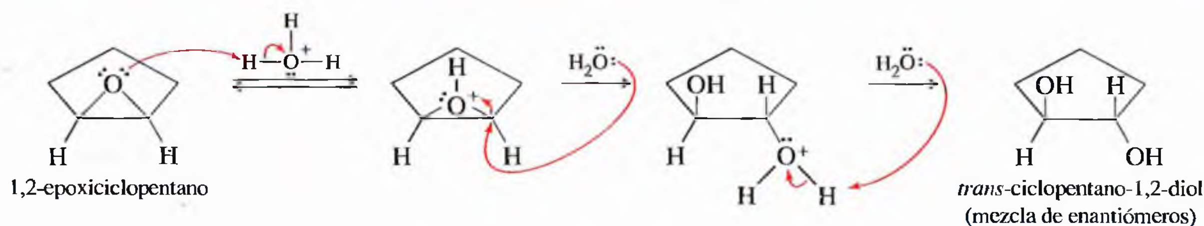
14.12 Apertura de epóxidos catalizada por ácidos

Los epóxidos son mucho más reactivos que los éteres de dialquilo sencillos debido a la gran energía de tensión (de aproximadamente 25 kcal/mol o 105 kJ/mol) asociada al anillo de tres miembros. Al contrario que otros éteres, los epóxidos reaccionan en condiciones ácidas y en condiciones básicas. Los productos de la apertura catalizada por un ácido dependen principalmente del disolvente que se utilice.

En agua En la Sección 8.13 se vio que la hidrólisis de los epóxidos catalizada por ácidos daba lugar a glicoles con estereoquímica *anti*. El mecanismo de esta hidrólisis implica la protonación del oxígeno (formando un buen grupo saliente), seguida del ataque S_N2 por el agua. La estereoquímica *anti* se debe al ataque del agua por el lado posterior del epóxido protonado.

MECANISMO Apertura de un epóxido catalizada por un ácido

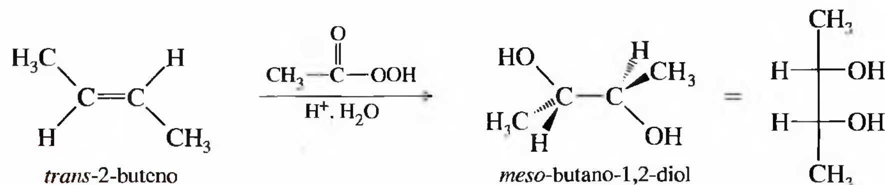
Protonación del epóxido por el ácido — Ataque del agua y apertura del anillo



1,2-epoxiciclopentano

trans-ciclopentano-1,2-diol (mezcla de enantiómeros)

La hidroxilación *anti* directa de un alqueno (sin aislamiento del intermedio epóxido) es posibe utilizando una disolución acuosa ácida de un peroxiácido. Tan pronto como se forma el epóxido, se hidroliza a glicol. El ácido peroxiacético (CH_3COOOH) y el ácido peroxifórmico (HCOOOH) se utilizan con frecuencia para la hidroxilación *anti* de los alquenos.



PROBLEMA 14.21

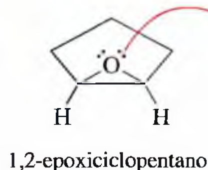
Proponga mecanismos para la epoxidación y pasos para la apertura de anillo de la epoxidación e hidrólisis del *trans*-2-buteno (representado anteriormente). Prediga el producto de la misma reacción con *cis*-2-buteno.

En alcoholes Cuando la apertura catalizada por ácido de un epóxido se produce con alcohol como disolvente, la molécula de alcohol actúa como nucleófilo. Esta reacción da lugar a un β-alcoxi-alcohol con estereoquímica *anti*. Éste es un método excelente para obtener compuestos con grupos funcionales éter y alcohol en átomos de carbono adyacentes. Por ejemplo, la apertura catalizada por ácido del 1,2-epoxiciclopentano en una solución de metanol da lugar a *trans*-2-metoxiciclopentanol.

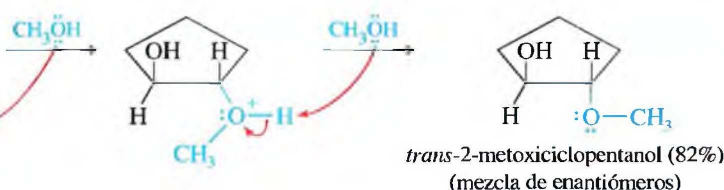
MECANISMO Apertura de un epóxido catalizada por un ácido en una solución alcohólica

Protonación del epóxido por el ácido

Ataque del alcohol al epóxido protonado



1,2-epoxiciclopentano

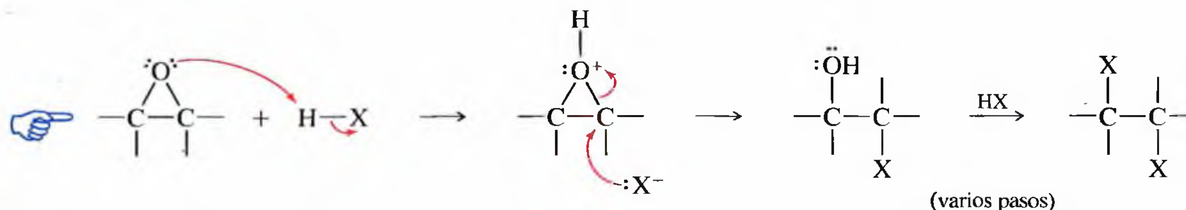


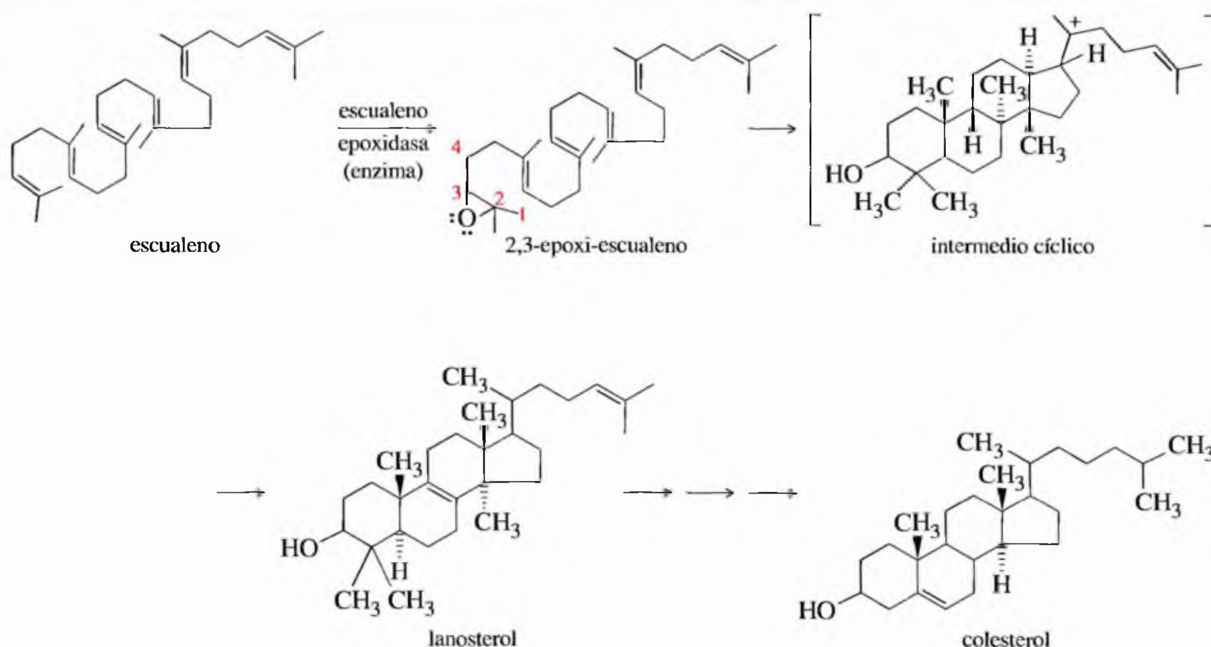
trans-2-metoxiciclopentanol (82%)
(mezcla de enantiómeros)

PROBLEMA 14.22

Cellosolve® es el nombre comercial para el 2-etoxietanol, un disolvente industrial muy utilizado. Este compuesto se produce en plantas químicas que utilizan etileno como único producto de partida orgánico. Explique cómo llevaría a cabo el proceso industrial.

Utilización de halohidrácidos Cuando un epóxido reacciona con un halohidrácido (HCl, HBr o HI), un ión haluro ataca al epóxido protonado. Esta reacción es análoga a la ruptura de éteres por HBr o HI. La halohidrina que se obtiene inicialmente reacciona con HX para dar lugar a 1,2-dihaluro. Esta reacción no suele tener utilidad sintética, ya que los 1,2-dihaluros se pueden obtener directamente por adición electrofílica de X_2 al alqueno.





▲ **Figura 14.6**
La biosíntesis de esteroides comienza con la epoxidación de escualeno a 2,3-epoxi-escualeno. La apertura de este epóxido promueve la ciclación del esqueleto de carbono bajo el control de una enzima. El intermedio cíclico se transforma en lanosterol y, a continuación, en otros esteroides.

PROBLEMA 14.23

Cuando el óxido de etileno reacciona con HBr anhidro, gas, el producto mayoritario es el 1,2-dibromoetano. Cuando el óxido de etileno reacciona con HBr en disolución acuosa, concentrado, el producto mayoritario es el etilenglicol. Explique, mediante mecanismos, la obtención de estos productos.

Los inhibidores de la escualeno-epoxidasa se utilizan como antifúngicos en el tratamiento del «pie de atleta», la tiña y las infecciones de las uñas. El medicamento Tinactin® (tolnaftato) inhibe la escualeno-epoxidasa, lo que hace que se bloquee la síntesis de los esteroides que necesitan los hongos para formar sus membranas celulares. Esta membrana celular defectuosa hace que los hongos mueran.

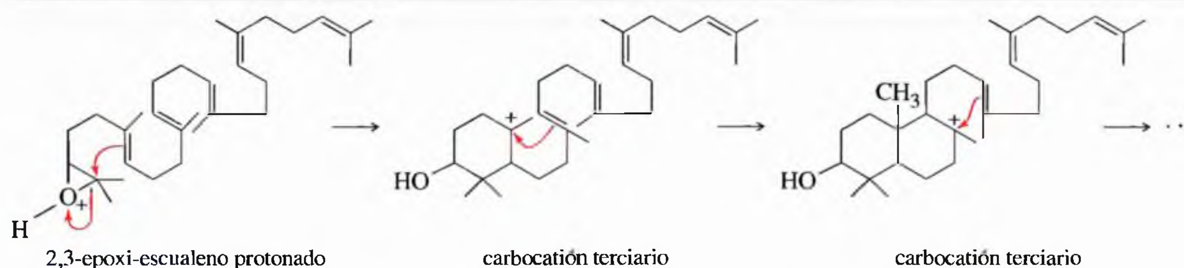
Apertura del 2,3-epoxi-escualeno Los *esteroides* son compuestos tetracíclicos que tienen una amplia variedad de funciones biológicas, actuando como hormonas (hormonas sexuales), como emulsionantes (ácidos biliares) y como componentes de la membrana celular (colesterol). Se cree que en la biosíntesis de esteroides está implicada una apertura del 2,3-epoxi-escualeno catalizada por un ácido (Figura 14.6). El escualeno pertenece a la clase de productos naturales que se denomina *terpenos* (*véase* Sección 25.8). El enzima escualeno-epoxidasa oxida al escualeno a su epóxido correspondiente, que abre y forma un carbocatión, el cual se cicla bajo el control de otro enzima. El intermedio cíclico se reordena a lanosterol, el cual a su vez se transforma en colesterol y en otros esteroides.

A pesar de que la ciclación del escualeno-2,3-epóxido está controlada por un enzima, su mecanismo es similar a la apertura de otros epóxidos catalizada por ácidos. El oxígeno del epóxido se protona y es atacado por un nucleófilo. En este caso, el nucleófilo es un enlace pi. El resultado inicial es un carbocatión terciario (Figura 14.7).

Este carbocatión inicial es atacado por otro doble enlace, dando lugar a la formación de otro anillo y otro carbocatión terciario. La repetición de este proceso da lugar al intermedio ciclado que se representa en la Figura 14.6.

PROBLEMA 14.24

Represente el resto del mecanismo para la formación del intermedio ciclado de la Figura 14.6.

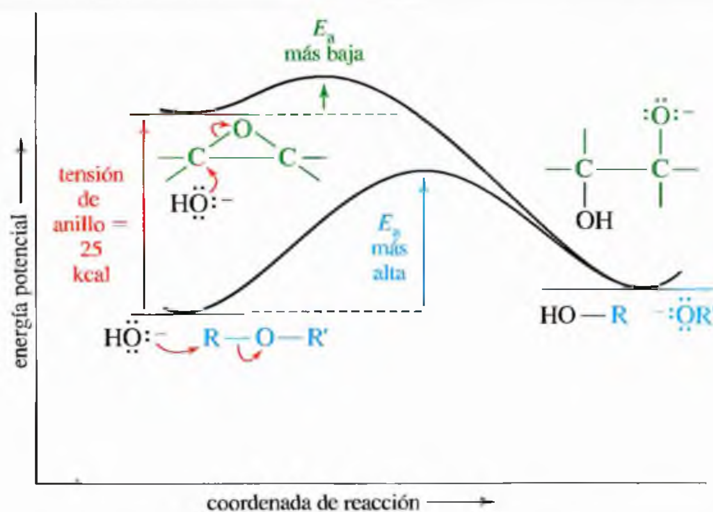


▲ Figura 14.7
La ciclación del epóxido del escualeno comienza con la apertura del epóxido catalizada por un ácido. Cada paso de ciclación adicional forma otro carbocatión.

14.13 Apertura de epóxidos catalizada por bases

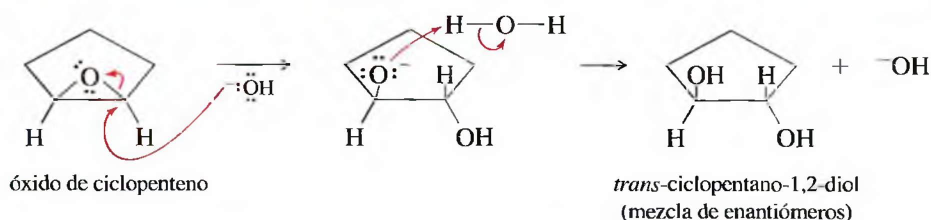
La mayoría de los éteres no experimentan sustituciones nucleofílicas o eliminaciones en condiciones básicas, ya que un ión alcóxido es un grupo saliente pobre; sin embargo, los epóxidos tienen aproximadamente 25 kcal/mol (105 kJ/mol) de tensión de anillo que se libera en la apertura del mismo, la cual es suficiente para compensar que el grupo saliente sea pobre. La Figura 14.8 compara el perfil de energía de un ataque nucleofílico en un éter y en un epóxido. Al principio, el epóxido es unas 25 kcal/mol (105 kJ/mol) más alto en energía que el éter y su desplazamiento nucleofílico tiene una energía de activación más baja.

La reacción de un epóxido con ión hidróxido da lugar al mismo producto que la apertura del epóxido catalizada por un ácido: un 1,2-diol (glicol), con estereoquímica *anti*. De hecho, la reacción catalizada por ácido o por base se puede utilizar en la apertura de un epóxido, pero la reacción catalizada por ácido transcurre en condiciones más suaves. A menos que haya un grupo funcional sensible a los ácidos, se prefiere la hidrólisis de epóxidos catalizada por un ácido.

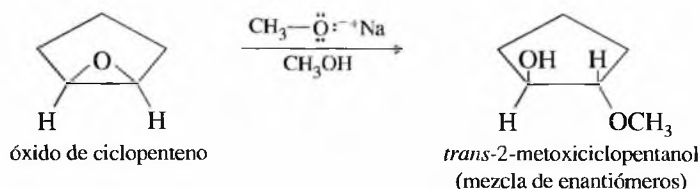


◀ Figura 14.8
Un epóxido es más alto en energía que un éter acíclico aproximadamente en 25 kcal/mol (105 kJ/mol), debido a la tensión de anillo. La tensión de anillo se libera en la formación del producto. La desaparición de la tensión de anillo hace que la S_N en un epóxido esté termodinámicamente favorecida.

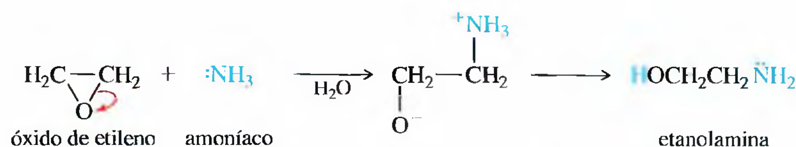
MECANISMO Apertura de un epóxido catalizada por una base

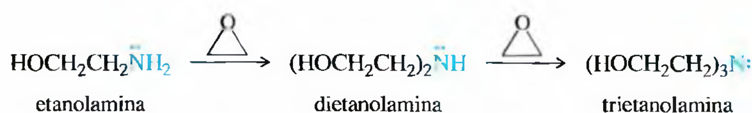


Como el hidróxido, los iones alcóxido reaccionan con los epóxidos para formar productos de apertura de anillo; por ejemplo, el óxido de ciclopenteno reacciona con metóxido de sodio en metanol para dar lugar al *trans*-2-metoxiciclopentanol que también se produce en la apertura en metanol catalizada por ácidos.



Las aminas también pueden abrir los epóxidos. El óxido de etileno reacciona con amoniaco en disolución acuosa para dar lugar al importante reactivo industrial etanolamina. El átomo de nitrógeno de la etanolamina todavía es nucleófilo, por lo que la etanolamina puede reaccionar a su vez con otras moléculas de epóxido para dar lugar a dietanolamina y trietanolamina. Se consigue un buen rendimiento en etanolamina cuando se utiliza un exceso de amoniaco.





PROBLEMA 14.25

Proponga un mecanismo completo para la reacción del óxido de ciclopenteno con metóxido de sodio en metanol.

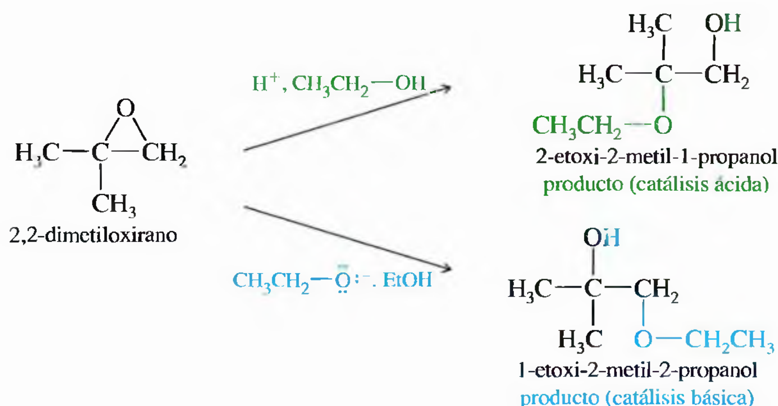
PROBLEMA 14.26

Prediga el producto mayoritario cuando cada uno de los siguientes reactivos reacciona con óxido de etileno.

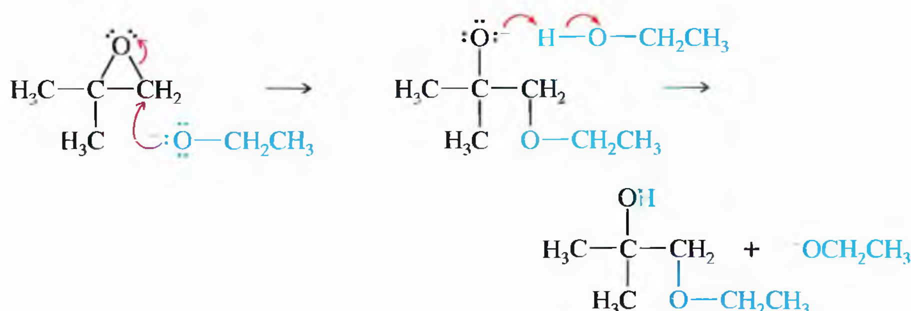
(a) etóxido de sodio **(b)** $NaNH_2$ amiduro sódico **(c)** Ph—ONa fenóxido de sodio **(d)** Ph—NH_2 anilina

14.14 Orientación en la apertura de epóxidos

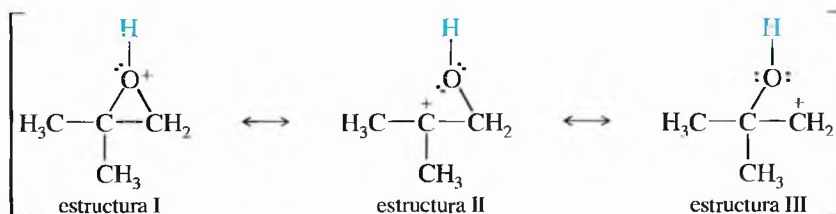
Los epóxidos sustituidos simétricamente (como el óxido de ciclopenteno, p. 626) dan lugar al mismo producto en la aperturas de anillo catalizadas por ácidos que en las aperturas de anillo catalizadas por bases; sin embargo, los epóxidos no simétricos dan lugar a productos diferentes.



En condiciones básicas. El ión alcóxido ataca al átomo de carbono menos impedido con desplazamiento S_N2.



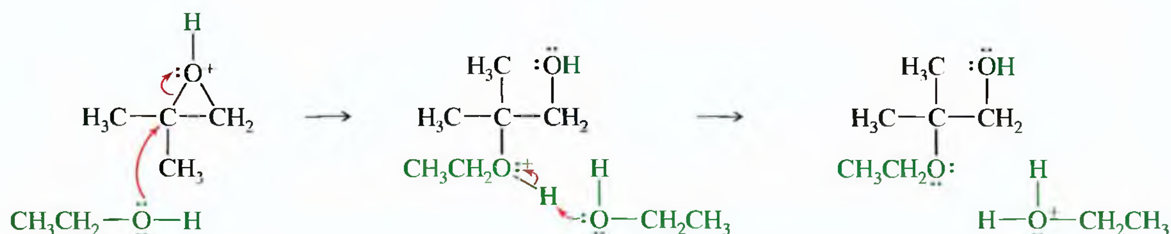
En condiciones ácidas, el alcohol ataca al epóxido protonado. Podría parecer que el alcohol ataca al carbono menos impedido del oxirano, pero no es así. En el epóxido protonado, hay un equilibrio entre la tensión de anillo y la energía que se necesita para poner parte de carga positiva en los átomos de carbono. Esta compartición de carga positiva se puede representar mediante las tres estructuras de resonancia siguientes:



La estructura I es la forma resonante convencional para el epóxido protonado, mientras que las estructuras II y III muestran que los átomos de carbono de oxirano comparten parte de la carga positiva. El carbono terciario soporta una gran parte de la carga positiva y es mucho más electrofílico; es decir, la estructura II es más importante que la estructura III. El enlace entre el carbono terciario y el oxígeno es más débil, lo que implica un estado de transición de energía más baja para el ataque al carbono terciario. El ataque del

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS
Para proponer un mecanismo para la apertura de epóxidos catalizada por ácidos, se puede imaginar que el epóxido protonado se abre para dar el carbocatión más estable (más sustituido).

nucleófilo débil (etanol en este caso) es sensible a la fuerza del electrófilo y se produce en el carbono terciario, más electrofílico.



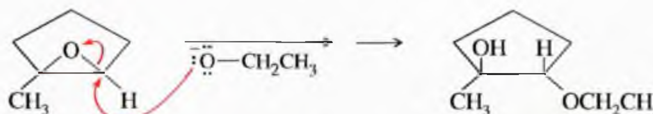
La apertura del anillo es similar a la apertura de un ión bromonio en la formación de una bromohidrina (Sección 8.11) y la apertura del ión mercurinio durante la oximercuriación (Sección 8.5). Las tres reacciones implican la apertura de un anillo de tres miembros electrofílico por un nucleófilo débil. El ataque se produce sobre el átomo de carbono más electrofílico, que generalmente es el carbono más sustituido, ya que puede soportar mejor la carga positiva. Por otra parte, la mayoría de las aperturas de epóxidos catalizadas por bases implican el ataque de un nucleófilo fuerte al átomo de carbono menos sustituido.

PROBLEMA RESUELTO 14.2

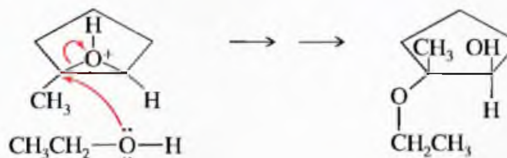
Prediga los productos mayoritarios de la reacción del 1-metil-1,2-epoxiciclopentano con:
(a) etóxido de sodio en etanol
(b) H_2SO_4 en etanol

SOLUCIÓN

(a) El etóxido de sodio ataca al carbono secundario menos impedido para dar lugar a (*E*)-2-etoxi-1-metilciclopentanol.



(b) En condiciones ácidas, el alcohol ataca al átomo de carbono terciario más electrofílico del epóxido protonado. El producto es (*E*)-2-etoxi-2-metilciclopentanol.



SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Catálisis ácida: el nucleófilo (disolvente) se añade al carbono más sustituido.

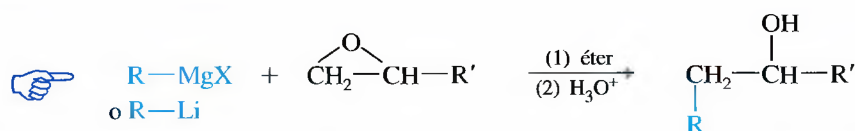
Catálisis básica: el nucleófilo ataca al carbono menos sustituido.

PROBLEMA 14.27

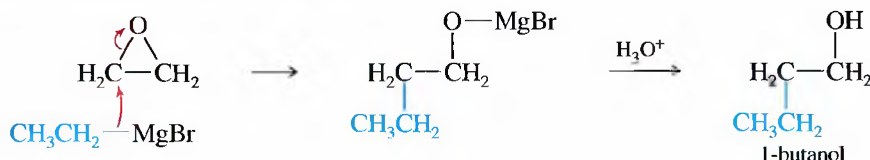
Prediga los productos mayoritarios de las siguientes reacciones, incluyendo la estereoquímica cuando sea necesario.
(a) 2,2-dimetiloxirano + $H^+/H_2{}^{18}O$ (agua con oxígeno marcado).
(b) 2,2-dimetiloxirano + $H^{18}O^-/H_2{}^{18}O$.
(c) (*Z*)-2-etil-2,3-dimetiloxirano + CH_3O^-/CH_3OH.
(d) (*Z*)-2-etil-2,3-dimetiloxirano + H^+/CH_3OH.

14.15 Reacciones de epóxidos con reactivos de Grignard y compuestos organolíticos

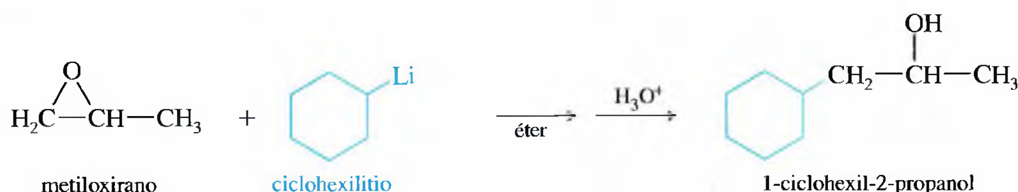
Lo mismo que otros nucleófilos fuertes, los reactivos de Grignard y los compuestos organolíticos atacan a los epóxidos para dar lugar (después de hidrólisis) a alcoholes de cadena abierta.

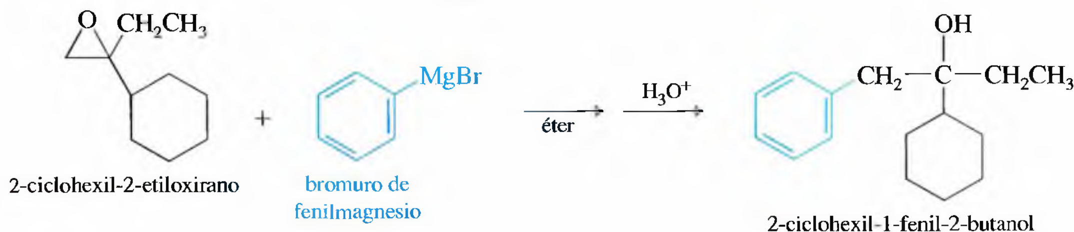


Por ejemplo, el bromuro de etilmagnesio reacciona con oxirano (óxido de etileno) para formar la sal magnésica del 1-butanol.



En esta reacción se pueden utilizar epóxidos sustituidos, de forma que el carbocatión ataca al átomo de carbono menos impedido del epóxido. Esta reacción funciona mejor si uno de los carbonos del oxirano no está sustituido, porque permite un ataque nucleofílico no impedido. Los compuestos organolíticos (RLi) son más selectivos que los reactivos de Grignard para atacar al átomo de carbono menos impedido del epóxido. A menos que un átomo de carbono esté muy impedido, los reactivos de Grignard dan lugar a mezclas de productos.





PROBLEMA 14.28

Represente los productos que se esperan de las siguientes reacciones. Si se requiere un paso de hidrólisis, inclúyalo.

(a) óxido de etileno + bromuro de isopropilmagnesio
(b) 2,2-dimetiloxirano + metillitio
(c) ciclopentiloxirano + etillitio

14.16 Resinas epoxi: el advenimiento de los pegamentos modernos

Los primeros pegamentos se hacían a partir de carbohidratos y proteínas. La pasta de trigo utiliza el gluten del trigo, carbohidrato pegajoso que hace que el pan tenga consistencia. El pegamento derivado de la piel de animales es un colágeno que contiene extracto de proteínas de la piel, pezuñas y tendones de animales. El pegamento de la piel se ha utilizado para pegar madera y papel durante cientos de años, y todavía se utiliza en los instrumentos musicales y otros artículos que tengan que desarmarse sin que la madera sufra daño. Sin embargo, este pegamento es soluble en agua, por lo que se despega con facilidad en un ambiente húmedo. Este pegamento no sirve para rellenar poros de los materiales, pues al secarse su volumen disminuye considerablemente. Se desarrollaron después



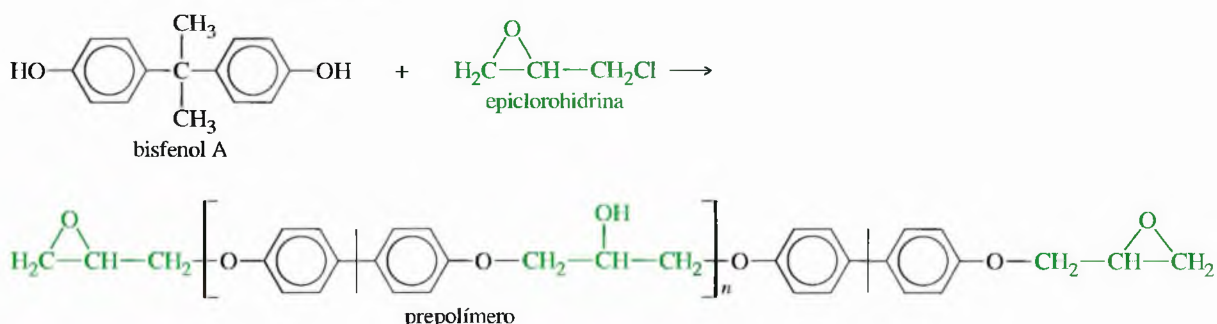
Las resinas epoxi se utilizan para unir grafito y fibras poliméricas en forma laminar en la industria aeroespacial.

pegamentos que tienen como base caseína (proteína de la leche) para dar lugar a enlaces más fuertes y resistentes al agua. Un pegamento de caseína (como Elmer®) da lugar a un enlace fuerte y es resistente al agua durante horas antes de reblandecerse, pero tampoco rellena poros e irregularidades de las superficies a pegar, por lo que no es útil ni para los metales ni para los plásticos.

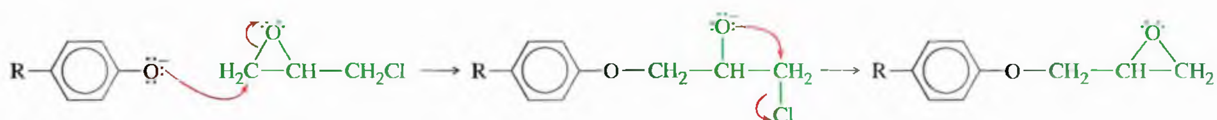
El pegamento ideal sería aquel que no contrayera su volumen a medida que se endureciera y que rellenara las oquedades perfectamente, de forma que las piezas no necesitaran ser encajadas o acopladas de manera muy ajustada; que no se disolviera en agua; que fuera al menos tan fuerte como la madera o el plástico, y que pegara prácticamente todo: madera, metal, plástico, etc. Otra característica deseable sería que no se endureciera mientras estuviera en el envase original, pero que endureciera rápidamente una vez aplicado a las piezas a pegar. Debería ser fluido tal que fuese fácil su aplicación y extensión, o bien pastoso y espeso si se desea que no se movilice mientras se produce el endurecimiento.

Este pegamento ideal era sólo un sueño hasta el desarrollo de los adhesivos derivados de epóxidos. Los epóxidos polimerizan en el lugar donde se aplican, por lo que adquieren la forma de las superficies en las que se encuentran y se adhieren a las irregularidades microscópicas de las superficies. No hay un disolvente que se tenga que evaporar, por lo que no hay una variación de volumen. Los epóxidos están enlazados por uniones éter, por lo que no les afecta el agua. Los adhesivos epoxídicos utilizan un prepolímero que puede obtenerse en forma fluida o gomosa según la aplicación deseada, e incorporan un agente endurecedor que se puede modificar para controlar el tiempo de «curación» o endurecimiento. En ausencia del agente endurecedor, permanecen mucho tiempo fluidos y blandos.

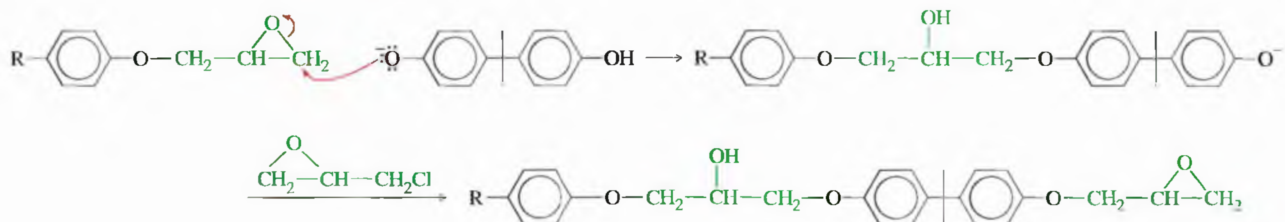
La resina epoxi más frecuente utiliza un prepolímero hecho de *bisfenol A* y epiclorohidrina.



Bajo catálisis básica, el anión del bisfenol A abre el epóxido de la epiclorohidrina para dar lugar a un alcóxido que queda cerrado en el otro extremo, formando otro epóxido.



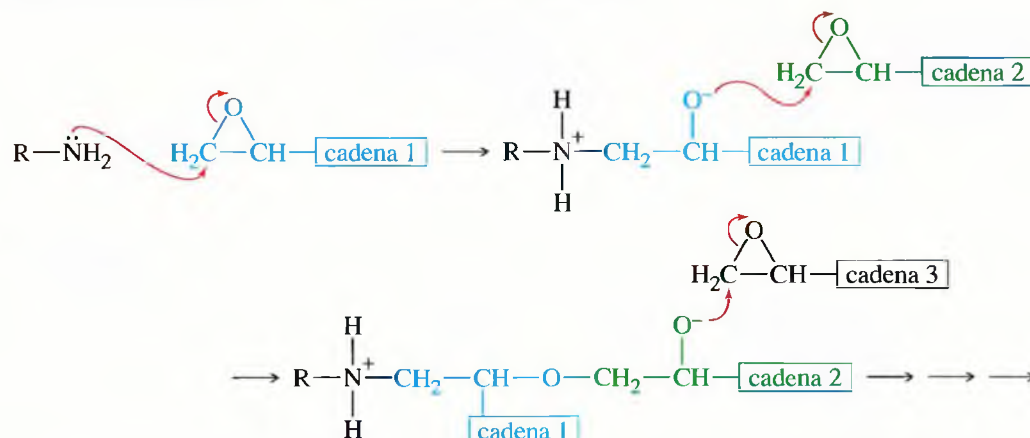
Este segundo epóxido reacciona con otra molécula de bisfenol A. Cada molécula de bisfenol A también puede reaccionar con dos moléculas de epiclorohidrina, una por cada extremo fenólico.



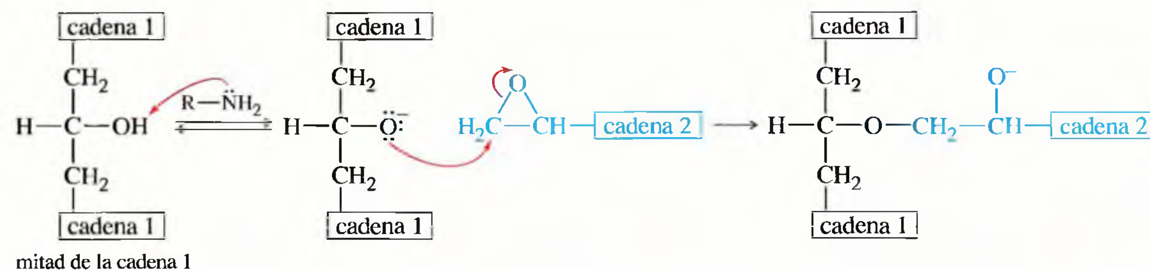
Con exactamente la misma cantidad de bisfenol A y de epiclorohidrina, esta polimerización continuaría hasta que la cadena de polímero fuese muy larga y el material se convirtiese en un polímero sólido; sin embargo, cuando se fabrican resinas epoxi, se añade

exceso de epiclorohidrina para formar cadenas cortas con epiclorohidrinas en los dos extremos. Una mayor cantidad de epiclorohidrina da lugar a cadenas más cortas y a un prepolímero fluido. Menor cantidad de epiclorohidrina da lugar a cadenas más largas (conteniendo más de 25 unidades de epiclorohidrina-bisfenol A) y a un prepolímero más viscoso.

Los pegamentos epoxi comerciales se venden con los dos componentes separados: la resina (prepolímero) y el endurecedor. El endurecedor puede ser cualquiera de una amplia variedad de compuestos con propiedades básicas o nucleofílicas. Los endurecedores más frecuentes son las poliaminas. El endurecedor puede atacar a un grupo terminal epoxi, iniciando la polimerización de los extremos de la cadena.



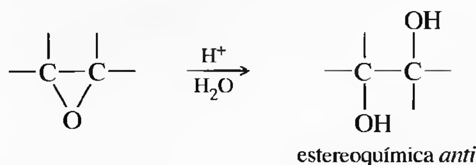
El endurecedor también puede desprotonar a un grupo hidroxilo del interior de una cadena, dando lugar al cruce de una cadena con otra. El polímero final es un polímero con cadenas entrecruzadas en las tres dimensiones del espacio, que es fuerte y resistente al ataque químico.



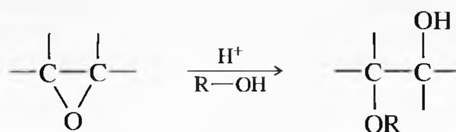
RESUMEN Reacciones de epóxidos

1. Apertura catalizada por ácidos (Secciones 8.13 y 14.12)

(*a*) *En agua*

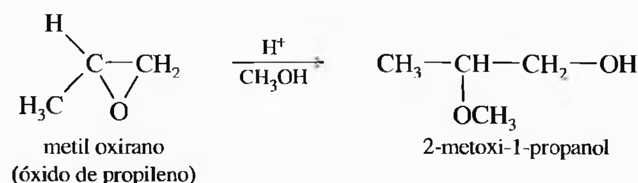


(*b*) *En alcohol*



(El grupo alcoxi se enlaza al carbono más sustituido.)

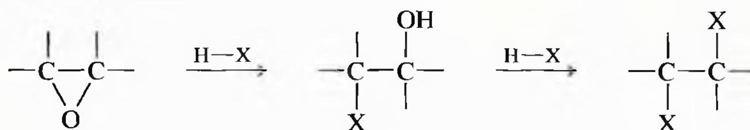
Ejemplo



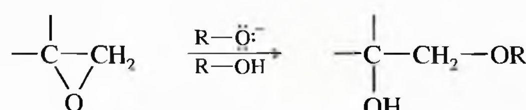
metil oxirano (óxido de propileno)

2-metoxi-1-propanol

(*c*) *Utilizando halohidrácidos* (X = Cl, Br, I)

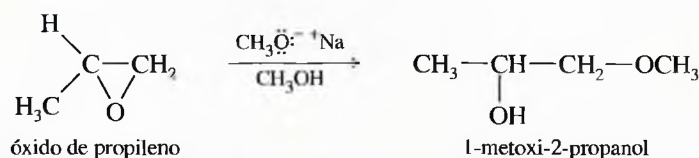


2. Apertura catalizada por bases
   (*a*) *Con alcóxidos* (Sección 14.13)



(El grupo alcoxi se enlaza al carbono menos sustituido.)

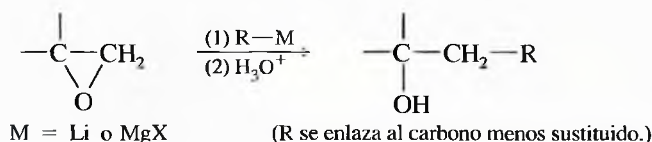
Ejemplo



óxido de propileno

1-metoxi-2-propanol

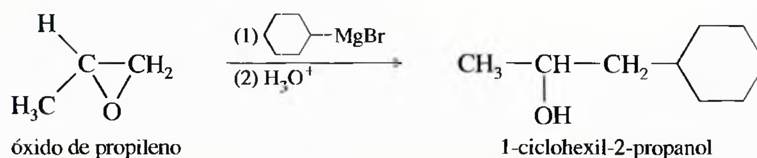
(*b*) *Con organometálicos* (Sección 14.15)



M = Li o MgX

(R se enlaza al carbono menos sustituido.)

Ejemplo

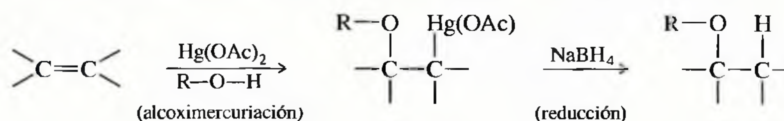


óxido de propileno

1-ciclohexil-2-propanol

Glosario del Capítulo 14

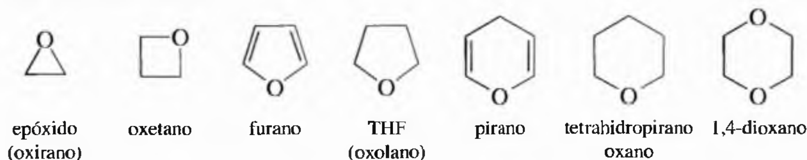
Alcoximercuriación Adición de mercurio y de un grupo alcoxi a un doble enlace, generalmente utilizando una disolución de acetato de mercurio (II) en alcohol, seguida normalmente por la reducción con borohidruro de sodio (desmercuriación) para dar lugar a un éter. (p. 612)



Autooxidación Oxidación de éteres que se produce de forma espontánea en presencia del oxígeno del aire. La autooxidación de los éteres da lugar a hidroperóxidos y a peróxidos de dialquilo. (p. 615)

Compuesto heterocíclico (heterociclo) Compuesto que contiene un anillo en el que uno o más de los átomos del anillo son elementos diferentes al carbono. A estos átomos del anillo que son diferentes al carbono se les llama **heteroátomos**. (p. 605)

Éteres heterocíclicos:



epóxido (oxirano) oxetano furano THF (oxolano) pirano tetrahidropirano oxano 1,4-dioxano

Dioxano Éter heterocíclico con dos átomos de oxígeno en un anillo de seis miembros. (p. 607)

Epoxidación Oxidación de un alqueno a epóxido. Generalmente se lleva a cabo tratando el alqueno con un peroxiácido. (p. 619)

Epóxido (oxirano) Compuesto que contiene un éter heterocíclico de tres miembros. (p. 605)

Éter Compuesto con dos grupos alquilo (o arilo) enlazados a un átomo de oxígeno, R—O—R′. (p. 600)

Éter asimétrico: éter con dos grupos alquilo diferentes.

Éter corona: poliéter cíclico voluminoso que se utiliza para complejar y solvatar cationes en disolventes no polares. (p. 604)

Éter simétrico: éter con dos grupos alquilo iguales.

Furano Éter heterocíclico de cinco miembros con dos dobles enlaces carbono-carbono o un derivado del furano. (p. 606)

Grupo alcoxi (grupo alcoxilo) Sustituyente formado por un grupo alquilo que se enlaza a través de un átomo de oxígeno, —O—R. (p. 605)

Halohidrina Compuesto que contiene un átomo de halógeno y un grupo hidroxilo en átomos de carbono adyacentes. Las más frecuentes son las clorohidrinas, bromohidrinas y yodohidrinas. (p. 620)

MCPBA Abreviación de ácido *meta*-cloroperoxibenzoico, es un agente epoxidante. (p. 619)

MMPP Abreviación de monoperoxiftalato de magnesio, peroxiácido relativamente estable que se utiliza con frecuencia en epoxidaciones a gran escala. (p. 620)

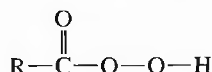
Oxano Nombre sistemático para un éter cíclico de seis miembros (un tetrahidropirano). (p. 607)

Oxetano Compuesto que contiene un éter heterocíclico de cuatro miembros. (p. 606)

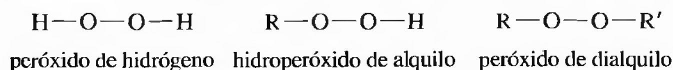
Oxirano Nombre sistemático para un epóxido o, específicamente, para el óxido de etileno. (p. 605)

Oxolano Nombre sistemático para un éter cíclico de cinco miembros (un tetrahidrofurano). (p. 606)

Peroxiácido (perácido) Ácido carboxílico con un oxígeno adicional en el grupo hidroxilo. (p. 619)



Peróxido Cualquier compuesto que contiene la unión —O—O—. El enlace oxígeno-oxígeno se rompe con facilidad, los peróxidos orgánicos tienen tendencia a explotar. (p. 615)



peróxido de hidrógeno hidroperóxido de alquilo peróxido de dialquilo

Pirano Éter heterocíclico de seis miembros con dos dobles enlaces carbono-carbono o un derivado del pirano. (p. 607)

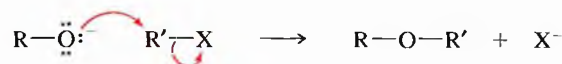
Reacción concertada Reacción que transcurre en un solo paso, con ruptura y formación simultánea de enlaces. (p. 619)

Resinas epoxi Polímeros formados por la condensación de epiclorohidrina con un compuesto dihidroxilado, frecuentemente bisfenol A. (p. 629)

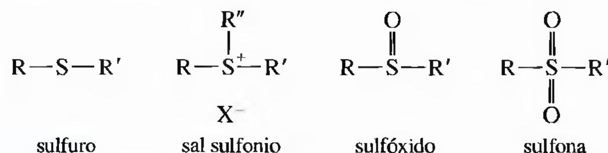
Ruptura en α Ruptura de un enlace entre el primero y el segundo átomos de carbono adyacentes al átomo de oxígeno del éter (u otro grupo funcional). (p. 608)

Sal de sulfonio Sal que contiene un átomo de azufre enlazado a tres grupos alquilo, R_3S^+, y un contraión (*véase* más adelante). (p. 618)

Síntesis de éteres de Williamson Formación de un éter mediante la reacción S_N2 de un ión alcóxido con un haluro de alquilo o tosilato. En general, el electrófilo ha de ser primario u ocasionalmente, secundario. (p. 610)



Sulfona Compuesto de fórmula $R-SO_2-R'$ (*véase* a continuación). (p. 617)
Sulfóxido Compuesto de fórmula $R-SO-R'$ (a continuación). (p. 617)



Sulfuro (tioéter) Compuesto con dos grupos alquilo (o arilo) enlazados a un átomo de azufre, $R-S-R'$. (p. 616)

Pautas esenciales para resolver los problemas del Capítulo 14

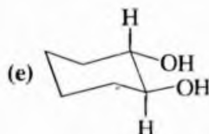
1. Formular y nombrar los éteres y los éteres heterocíclicos, incluyendo los epóxidos.
2. Predecir los puntos de ebullición y las solubilidades de los éteres.
3. Explicar cómo los éteres, cuando se utilizan como disolventes, estabilizan los reactivos electrofílicos y por qué son compatibles con los reactivos organometálicos.
4. Determinar las estructuras de los éteres a partir de sus espectros y explicar sus absorciones y fragmentaciones características.
5. Idear síntesis de laboratorio eficientes para éteres y epóxidos, incluyendo:
   (a) Síntesis de éteres de Williamson.
   (b) Alcoximercuriación-desmercuriación.
   (c) Epoxidación con peroxiácidos.
   (d) Ciclación de halohidrinas promovida por bases.
6. Predecir los productos de las reacciones de los éteres y de los epóxidos, incluyendo:
   (a) Ruptura y autooxidación de éteres.
   (b) Apertura de epóxidos promovida por ácidos o por bases.
   (c) Reacciones de epóxidos con reactivos organometálicos.
7. Utilizar los conocimientos sobre mecanismos de reacciones de éteres y epóxidos para proponer mecanismos y productos de reacciones similares nunca vistas con anterioridad.

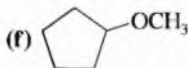
Problemas

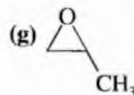
14.29 Defina brevemente cada uno de los siguientes términos y ponga un ejemplo de cada uno de ellos.
(a) autooxidación **(b)** síntesis de éteres de Williamson **(c)** alcoximercuriación-desmercuriación
(d) compuesto heterocíclico **(e)** epoxidación **(f)** reacción concertada
(g) éter asimétrico **(h)** éter corona

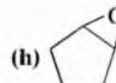
14.30 Represente las fórmulas estructurales de los siguientes compuestos:
(a) etil isopropil éter **(b)** di-*n*-butil éter **(c)** 2-etoxioctano
(d) divinil éter **(e)** alil metil éter **(f)** óxido de ciclohexeno
(g) *cis*-2,3-epoxihexano **(h)** (2*R*, 3*S*)-2-metoxi-3-pentanol

14.31 Diga los nombres comunes de los siguientes compuestos:
(a) $(CH_3)_2CH-O-CH(CH_3)CH_2CH_3$ **(b)** $(CH_3)_3C-O-CH_2CH(CH_3)_2$
(c) $Ph-O-CH_2CH_3$ **(d)** $Cl-CH_2-O-CH_2CH_2CH_3$

(e) 

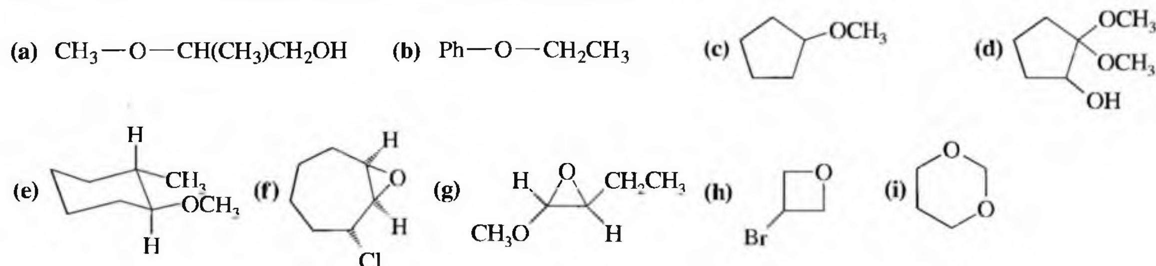
(f) 

(g) 

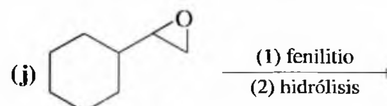
(h) 

14.32 Nombre, según las reglas de la IUPAC, los compuestos siguientes:

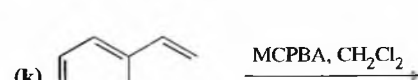
(a) $CH_3—O—CH(CH_3)CH_2OH$ **(b)** Ph—O—CH_2CH_3



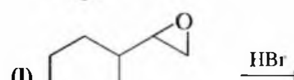
14.33 Prediga los productos de las siguientes reacciones:
(a) *sec*-butil isopropil éter + HBr conc., caliente
(b) *terc*-butil etil éter + HBr conc., caliente
(c) di-*n*-butil éter + NaOH conc., caliente
(d) di-*n*-butil éter + Na metal
(e) etoxibenceno + HI conc., caliente
(f) 1,2-epoxihexano + H^+, CH_3OH
(g) *trans*-2,3-epoxioctano + H^+, H_2O
(h) óxido de propileno + metilamina (CH_3NH_2)
(i) *terc*-butóxido de potaso + bromuro de *n*-butilo
(j)



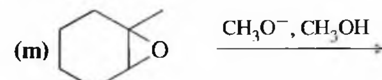
(k)



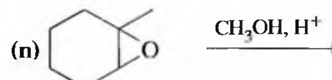
(l)



(m)



(n)

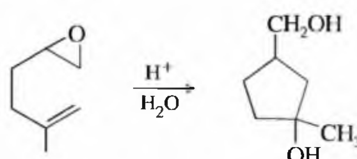


14.34 (Historia real.) Un estudiante sin experiencia comenzó a trabajar en el laboratorio. Necesitaba algo de dietil éter para una reacción, por lo que abrió una botella de cuatro litros antigua, etiquetada como «dietil éter» y vio que quedaban dos litros. Para purificar el éter, el estudiante montó un aparato de destilación, comenzó a hacer la destilación y fue al almacén a buscar otros reactivos que necesitaba. Mientras estaba en el almacén, el estudiante oyó algo parecido a una explosión. Volvió al laboratorio rápidamente y se encontró con que el aparato de destilación había explotado.
(a) Explique qué cree que sucedió.
(b) Explique cómo se podría haber evitado la explosión.

14.35 **(a)** Explique cómo sintetizaría el enantiómero puro (*R*) del 2-butil metil sulfuro utilizando como sustancias de partida (*R*)-2-butanol puro y cualquier reactivo que se necesite.
(b) Explique cómo sintetizaría el enantiómero puro de configuración (*S*) del producto.

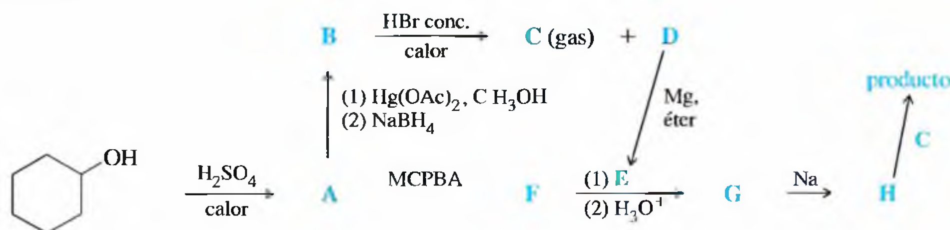
14.36 **(a)** Prediga los valores de *m/z* y las estructuras de los fragmentos más abundantes que se observarían en el espectro de masas del di-*n*-propil éter.
(b) Diga a qué fragmentaciones corresponderían los siguientes iones, observados en el espectro de masas del 2-metoxipentano: 102, 87, 71, 59, 31.

14.37 La reacción siguiente es semejante a la ciclación del óxido de escualeno catalizada por un ácido. Proponga un mecanismo para esta reacción.



14.38 Explique cómo llevaría a cabo las transformaciones siguientes con buenos rendimientos.
(a) 1-hexeno → 1-fenil-2-hexanol **(b)** 1-hexeno → 1-metoxi-2-hexanol **(c)** 1-hexeno → 2-metoxi-1-hexanol

14.39 Represente las estructuras de los intermedios, desde A hasta H, de la síntesis siguiente del *trans*-1-ciclohexil-2-metoxiciclohexano.



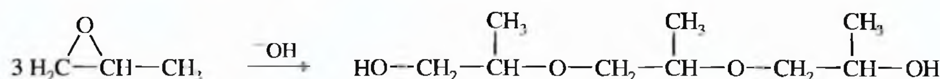
14.40 (Historia real.) Un estudiante estaba realizando en el laboratorio la reacción del yoduro de metilmagnesio con acetona (CH_3COCH_3), seguida de hidrólisis. Durante la destilación para aislar el producto, olvidó etiquetar los viales que había utilizado para recoger las fracciones. Se encontró con un producto de fórmula $C_4H_{10}O$, cuyo punto de ebullición era de 35°C. El espectro de IR sólo mostraba una banda débil O—H alrededor de 3 300 cm^{-1} y el espectro de masas presentaba un pico base a $m/z = 59$. El espectro de RMN mostraba un cuartete ($J = 7$ Hz) de área 2 a $\delta = 3.5$ ppm y un triplete ($J = 7$ Hz) de área 3 a 1.3 ppm. Proponga una estructura para este producto, explique a qué corresponden los datos observados y sugiera cómo aisló el estudiante este compuesto.

14.41 Explique cómo sintetizaría los éteres siguientes, con buenos rendimientos, a partir de las sustancias iniciales que se indican y cualquier otro reactivo que se necesite.

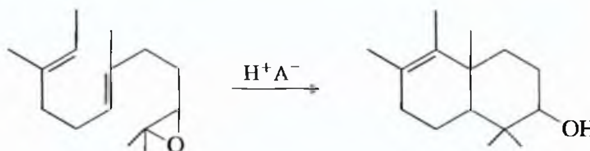
(a) Ciclopentil *n*-propil éter a partir de ciclopentanol y 1-propanol.
(b) *n*-butil fenil éter a partir de fenol y 1-butanol.
(c) 2-metoxidecano a partir de deceno.
(d) 1-metoxidecano a partir de deceno.
(e) 1-etoxi-1-metilciclohexano a partir de 1-metilciclohexeno.
(f) *Trans*-2,3-epoxioctano a partir de *trans*-2-octeno.

14.42 Para obtener 2-etoxioctano a partir de 2-octanol hay dos formas diferentes utilizando la síntesis de éteres de Williamson. Cuando se trata el (–)-2-octanol puro, de rotación específica –8.24°, con sodio metálico y, a continuación, yoduro de etilo, se obtiene 2-etoxioctano, con una rotación específica de –15.6°. Cuando el (–)-2-octanol puro se trata con cloruro de tosilo y piridina y, a continuación, con etóxido de sodio, el producto también es 2-etoxioctano. Prediga la rotación del 2-etoxioctano que se obtendría a partir del procedimiento de tosilación seguido de etóxido de sodio y proponga un mecanismo detallado que explique esta predicción.

14.43 Mediante catálisis básica, varias moléculas de óxido de propileno pueden reaccionar para dar lugar a polímeros de cadena corta. Proponga un mecanismo para la formación, mediante catálisis básica, del siguiente trímero:



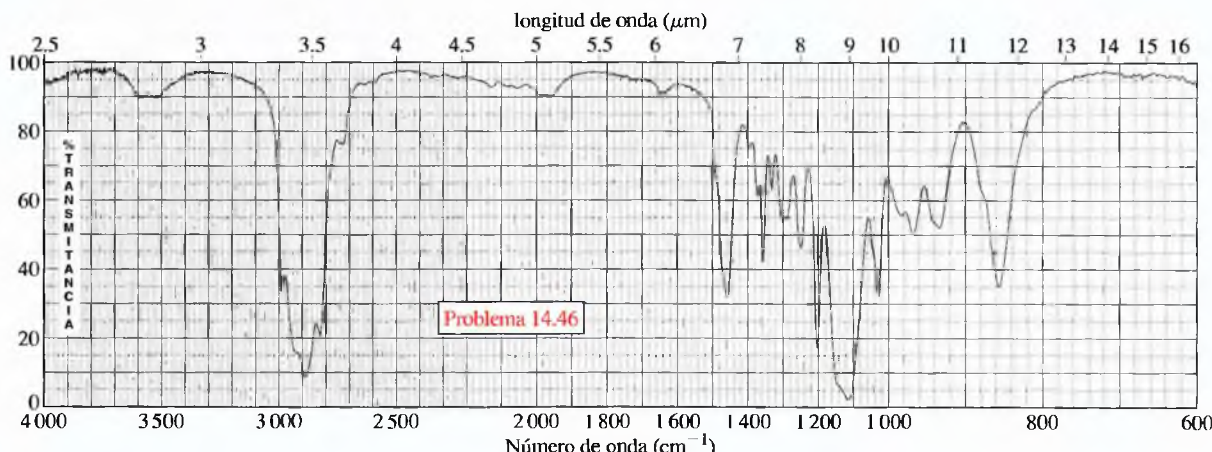
14.44 En condiciones adecuadas, se produce la siguiente ciclación doble, catalizada por un ácido, con un buen rendimiento. Proponga un mecanismo. ¿Esta reacción se asemeja a algún proceso biológico que se haya visto con anterioridad?

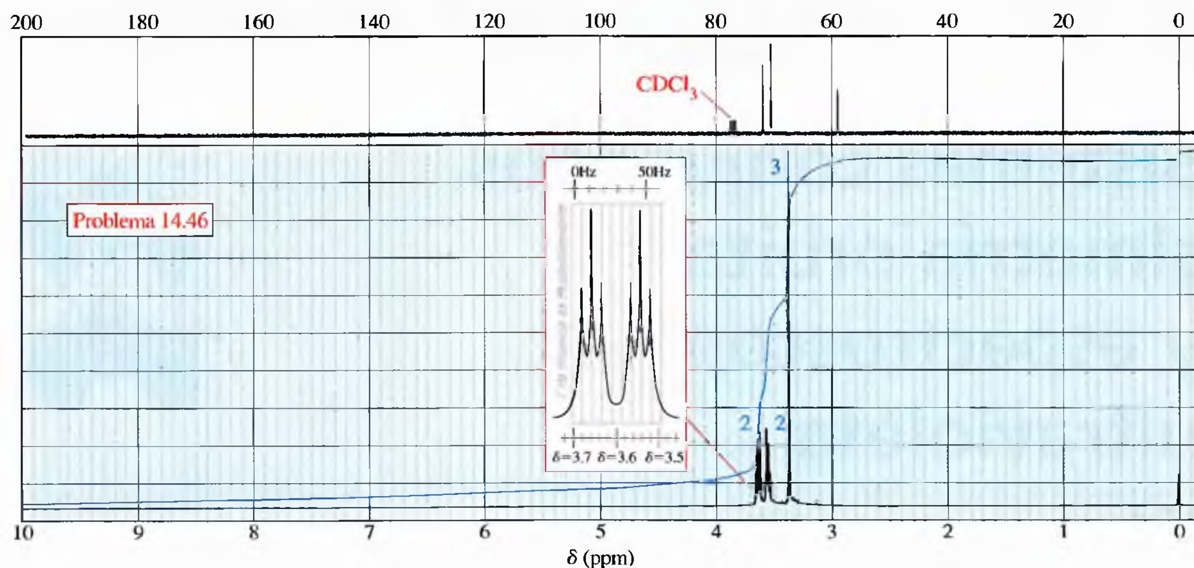


***14.45** El óxido de propileno es una molécula quiral. La hidrólisis del óxido de propileno da lugar a propilenglicol, otra molécula quiral.

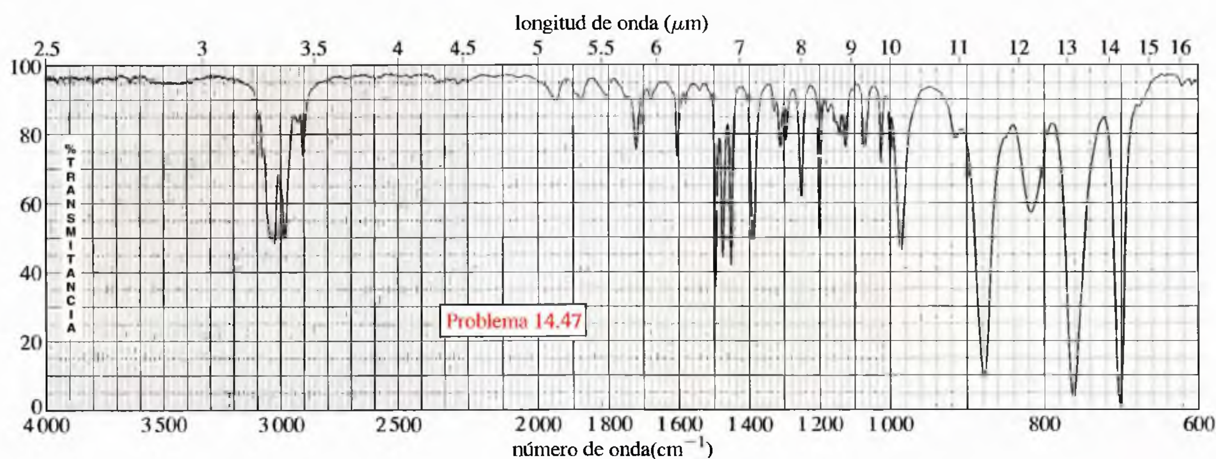
(a) Represente los enantiómeros del óxido de propileno.
(b) Proponga un mecanismo para la hidrólisis, mediante catálisis ácida, del (*R*)-óxido de propileno puro.
(c) Proponga un mecanismo para la hidrólisis, mediante catálisis básica, del (*R*)-óxido de propileno puro.
(d) Explique por qué la hidrólisis, mediante catálisis ácida, del óxido de propileno ópticamente activo da lugar a un producto con una rotación opuesta a la del producto que se obtiene mediante catálisis básica.

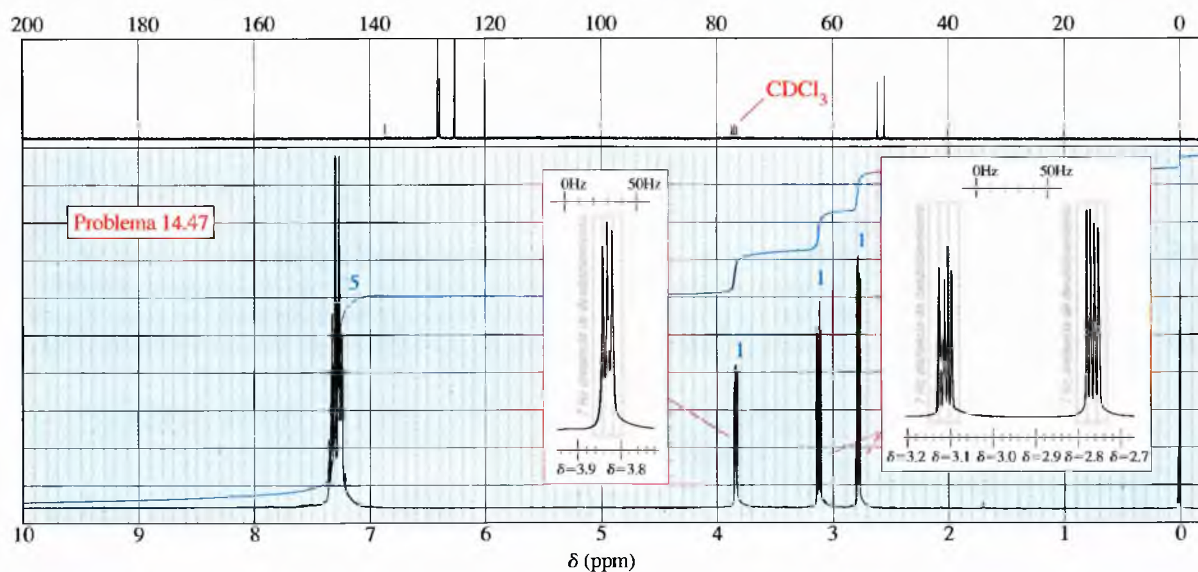
***14.46** Una reacción, catalizada por ácido, se llevó a cabo utilizando metilcelosolve (2-metoxietanol) como disolvente. Cuando el 2-metoxietanol se redestiló, también se recobró una fracción de punto de ebullición más alto (162°C). El espectro de masas de esta fracción mostraba que la masa molecular era de 134. Los espectros de IR y RMN se representan a continuación. Determine la estructura de este compuesto y proponga un mecanismo para su formación.





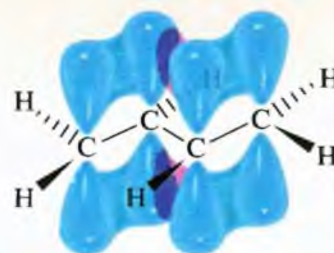
***14.47** Un compuesto de fórmula molecular C_8H_8O tiene el espectro de IR y de RMN que se muestran a continuación. Proponga una estructura y explique su coherencia con las absorciones observadas.





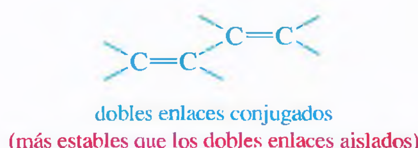
CAPÍTULO 15

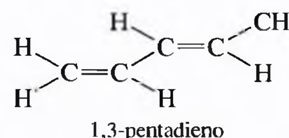
Sistemas conjugados, simetría orbital y espectroscopía ultravioleta

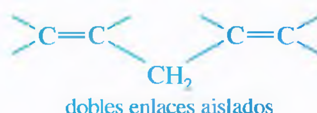


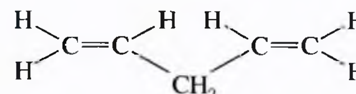
15.1 Introducción

Los dobles enlaces pueden interaccionar entre ellos si están separados por un enlace sencillo. A estos dobles enlaces se les llama **conjugados**. Los dobles enlaces que están separados por dos o más enlaces sencillos interaccionan muy poco entre ellos y se les llama **dobles enlaces aislados**; por ejemplo, el 1,3-pentadieno tiene dos dobles enlaces conjugados, mientras que el 1,4-pentadieno tiene dobles enlaces aislados.


dobles enlaces conjugados
(más estables que los dobles enlaces aislados)


1,3-pentadieno

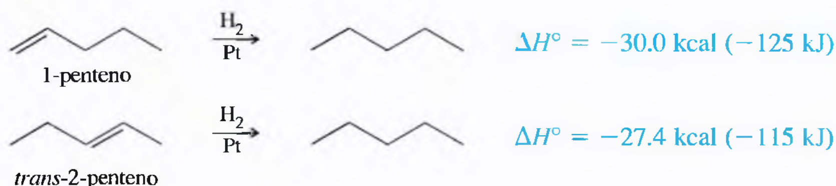

dobles enlaces aislados


1,4-pentadieno

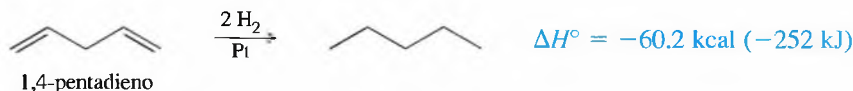
Debido a la interacción entre los dobles enlaces, los sistemas que contienen dobles enlaces conjugados tienden a ser más estables que sistemas similares con dobles enlaces aislados. En este capítulo sólo se estudiarán las propiedades de los sistemas conjugados, las razones teóricas de su mayor estabilidad y alguna de las reacciones características de las moléculas que contienen dobles enlaces conjugados. También se estudiará la espectroscopía ultravioleta, una herramienta para determinar las estructuras de los sistemas conjugados.

15.2 Estabilidad de los dienos

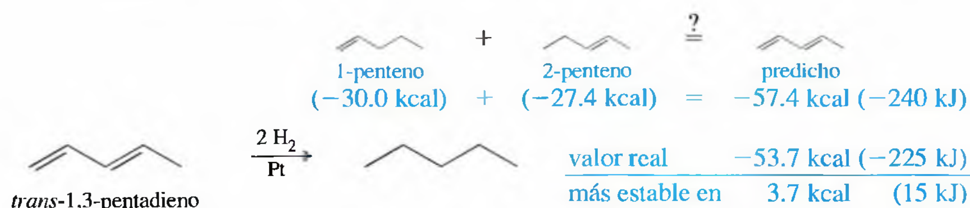
En el Capítulo 7 se utilizaron los **calores de hidrogenación** para comparar las estabilidades relativas de los alquenos; por ejemplo, los calores de hidrogenación del 1-penteno y del *trans*-2-penteno indican que el doble enlace disustituido del *trans*-2-penteno es 2.6 kcal/mol (10 kJ/mol) más estable que el doble enlace monosustituido del 1-penteno.



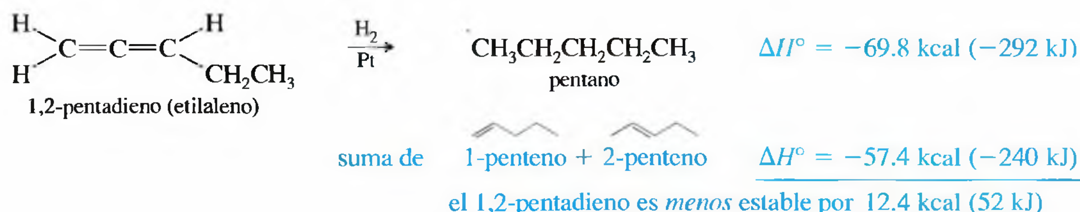
Cuando una molécula tiene dos dobles enlaces aislados, el calor de hidrogenación es aproximadamente igual a la suma de los calores de hidrogenación de los dobles enlaces individuales; por ejemplo, el calor de hidrogenación del 1,4-pentadieno es de –60.2 kcal (–252 kJ), aproximadamente el doble que el del 1-penteno.



En los dienos conjugados, el calor de hidrogenación es menor que la suma del de los dobles enlaces individuales. Por ejemplo, el *trans*-1,3-pentadieno tiene un doble enlace monosustituido como el 1-penteno y un doble enlace disustituido como el 2-penteno. La suma de los calores de hidrogenación del 1-penteno y del 2-penteno es –57.4 kcal (–240 kJ), pero el calor de hidrogenación del *trans*-1,3-pentadieno es de –53.7 (–225 kJ), lo que demuestra que el dieno conjugado tiene una energía de 3.7 kcal (15 kJ) superior en estabilidad.



¿Qué pasa si dos dobles enlaces están incluso más próximos que en un sistema conjugado? Los dobles enlaces consecutivos, en los que no hay enlaces sencillos intermedios, se denominan **dobles enlaces acumulados**. Por ejemplo, el 1,2-pentadieno contiene dobles enlaces acumulados. Los sistemas 1,2-dieno también se conocen como **alenos**, nombre derivado del miembro más simple de esta clase, 1,2-propadieno o «aleno», $H_2C{=}C{=}CH_2$. El calor de hidrogenación del 1,2-pentadieno es de 69.8 kcal/mol (–292 kcal/mol).



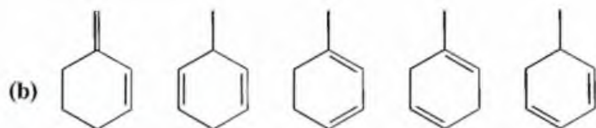
Como el calor de hidrogenación del 1,2-pentadieno es mayor que el del 1,4-pentadieno, se deduce que los dobles enlaces acumulados de los alenos son menos estables que los dobles enlaces aislados y mucho menos estables que los dobles enlaces conjugados. La Figura 15.1 resume la estabilidad relativa de los dienos aislados, conjugados y acumulados, y los compara con los alquinos.

PROBLEMA 15.1

Escriba cada grupo de compuestos por orden creciente de calor de hidrogenación.

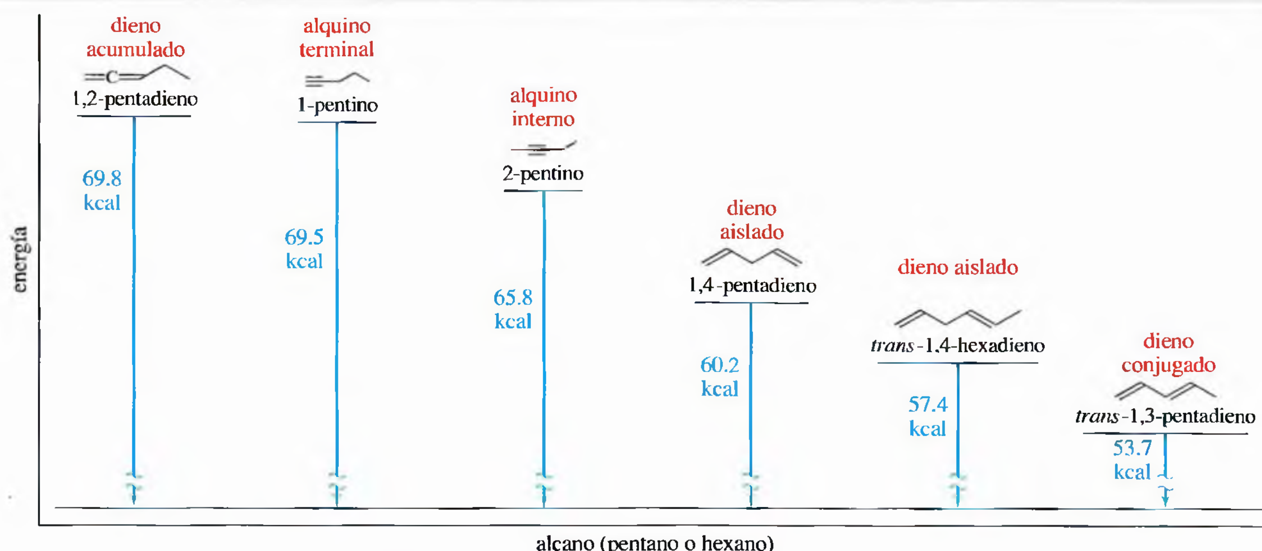
(a) 1,2-hexadieno; 1,3,5-hexatrieno; 1,3-hexadieno; 1,4-hexadieno; 1,5-hexadieno; 2,4-hexadieno

(b)



PROBLEMA 15.2

En una disolución fuertemente ácida, el 1,4-ciclohexadieno se isomeriza a 1,3-ciclohexadieno. Proponga un mecanismo para este reordenamiento y explique por qué es energéticamente favorable.



▲ **Figura 15.1**
Energías relativas de dienos conjugados, aislados y acumulados comparadas con los alquinos, basadas en los calores de hidrogenación (kcal/mol).

PROBLEMA 15.3

(Revisión.) El átomo de carbono central de un aleno es común a dos dobles enlaces y tiene una disposición de orbitales interesante que hace que los dos extremos de la molécula se encuentren a 90° uno respecto al otro.

(a) Represente un diagrama de orbitales del aleno, que muestre por qué los dos extremos son perpendiculares

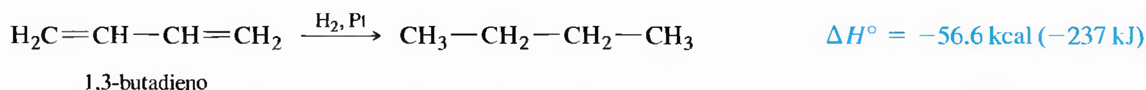
(b) Represente los dos enantiómeros del 1,3-dicloroaleno. Los modelos moleculares pueden serle útiles.

15.3 Los sistemas conjugados según la teoría de orbitales moleculares

La Figura 15.1 muestra que el compuesto con dobles enlaces conjugados es 3.7 kcal/mol (15 kJ) más estable que un compuesto similar con dobles enlaces aislados. Estas 3.7 kcal de estabilidad adicional de la molécula conjugada se conoce como **energía de resonancia** del sistema (también llamada *energía de conjugación*, *energía de deslocalización* y *energía de estabilización*). Esta estabilidad adicional de los sistemas conjugados se podría explicar mejor examinando sus **orbitales moleculares**. Se comenzará con los orbitales moleculares del dieno conjugado más sencillo, el 1,3-butadieno.

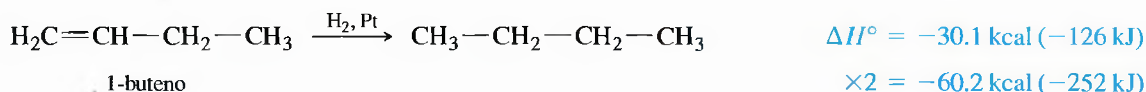
15.3A Estructura y enlace del 1,3-butadieno

El calor de hidrogenación del 1,3-butadieno es aproximadamente 3.6 kcal (15 kJ) menor que el del doble enlace del 1-buteno, lo que indica que el 1,3-butadieno tiene una energía de resonancia de 3.6 kcal.



$$H_2C{=}CH{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow{H_2,\,Pt} CH_3{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_3 \qquad \Delta H° = -56.6\text{ kcal } (-237\text{ kJ})$$

1,3-butadieno

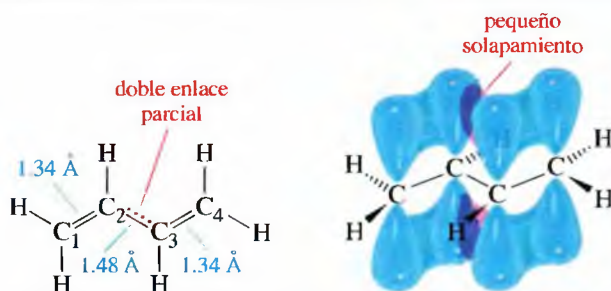


$$H_2C{=}CH{-}CH_2{-}CH_3 \xrightarrow{H_2,\,Pt} CH_3{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_3 \qquad \Delta H° = -30.1\text{ kcal } (-126\text{ kJ})$$

1-buteno

$$\times 2 = -60.2\text{ kcal } (-252\text{ kJ})$$

energía de resonancia del 1,3-butadieno = 60.2 kcal – 56.6 kcal = 3.6 kcal (15 kJ)



◀ **Figura 15.2**
Estructura del 1,3 butadieno en su conformación más estable. El enlace sencillo central carbono-carbono de 1.48 Å es más corto que el de 1.54 Å (longitud de un enlace sencillo de un alcano) debido a su carácter pacial de doble enlace.

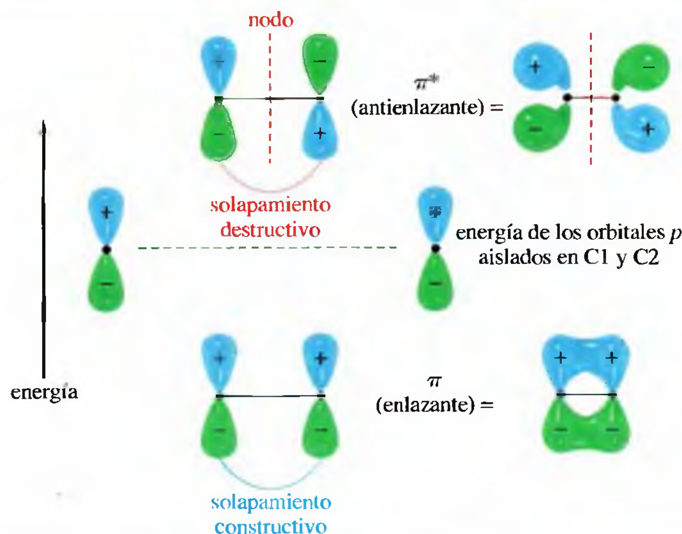
La Figura 15.2 muestra la conformación más estable del 1,3-butadieno. Se puede observar que esta conformación es plana, con los orbitales *p* de los dos enlaces pi alineados.

La longitud del enlace C2—C3 del 1,3-butadieno (1.48 Å) es considerablemente más corta que la longitud de un enlace sencillo carbono-carbono de un alcano (1.54 Å). Este enlace se acorta ligeramente por el incremento de carácter *s* de los orbitales híbridos sp^2; pero el motivo más importante de este acortamiento de enlace es el solapamiento de sus enlaces pi y su carácter parcial de doble enlace. La disposición plana, con los orbitales *p* de los dos dobles enlaces alineados, permite el solapamiento entre los enlaces pi. Los electrones de los dobles enlaces están **deslocalizados** por toda la molécula, creando un solapamiento pi y un enlace pi en el enlace C2—C3. La longitud de este enlace es intermedia entre la longitud normal de un enlace sencillo y la de un enlace doble.

Las estructuras de Lewis no son adecuadas para representar moléculas deslocalizadas, como el 1,3-butadieno. Para representar el enlace en los sistemas conjugados correctamente, se han de utilizar orbitales moleculares que representen a todo el sistema pi conjugado y no a enlaces aislados.

15.3B Representación de orbitales moleculares del 1,3-butadieno

Los cuatro átomos de carbono del 1,3-butadieno tienen hibridación sp^2 y (en la conformación plana) todos los orbitales *p* están solapados. A continuación se recordará la construcción de los orbitales moleculares pi (OMs) del etileno a partir de los orbitales atómicos *p* de los dos átomos de carbono (Figura 15.3). Cada orbital *p* está formado por dos



◀ **Figura 15.3**
El orbital enlazante pi del etileno se forma por solapamiento constructivo de orbitales atómicos *p* sin hibridar de los átomos de carbono con hibridación sp^2. El solapamiento destructivo de estos dos orbitales forma el orbital pi antienlazante. La combinación de los orbitales *p* da lugar a dos orbitales moleculares.

lóbulos, con fases opuestas de la función de onda en los dos lóbulos. Los signos más y menos que se utilizan para representar estos orbitales indican la *fase de la función de onda*, **no cargas eléctricas**. Para facilitar la comprensión de este concepto, se colorearán los lóbulos de los orbitales p, enfatizando así la diferencia de fase.

En el orbital enlazante pi del etileno, hay solapamiento de lóbulos con el mismo signo (+ con +, y – con –) en la región enlazante entre los núcleos. A este reforzamiento se le llama **solapamiento constructivo**. En el orbital antienlazante (señalado con un *) hay cancelación de signos opuestos (+ con –) en la región de enlace. Esta cancelación de la función de onda se conoce como **solapamiento destructivo**. En el medio de los dos núcleos hay un **nodo**: región de densidad electrónica nula donde las fases positiva y negativa se anulan (la función de onda adquiere el valor 0). Los electrones tienen una energía potencial más baja en los **OM enlazantes** que en los orbitales p iniciales, pero más alta en los **OM antienlazantes**. El etileno en estado fundamental tiene dos electrones situados en el OM enlazante, pero el OM antienlazante está vacío. Las moléculas estables suelen tener llenos los OM enlazantes y vacíos los OM antienlazantes.

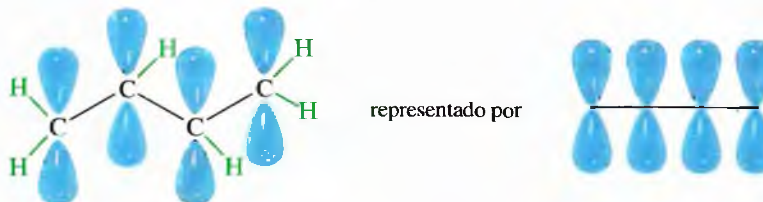
SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS
Las moléculas estables suelen tener llenos los OM enlazantes y vacíos los OM antienlazantes.

Si se mira la Figura 15.3, hay varios principios importantes que conviene recordar. El solapamiento constructivo da lugar a una interacción enlazante y el solapamiento destructivo da lugar a una interacción antienlazante. El número de orbitales moleculares pi es siempre igual al número de orbitales p que se utilizan para formar los OM. Estos orbitales moleculares tienen energías que están distribuidas simétricamente por encima y por debajo de la energía de los orbitales p iniciales. La mitad son OM enlazantes y la otra mitad OM antienlazantes.



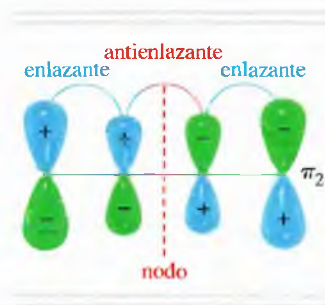
▲ **Figura 15.4**
El orbital de más baja energía del 1,3 butadieno tiene interacciones enlazantes entre todos los átomos de carbono adyacentes. Este orbital se nombra como π_1 porque es un orbital pi enlazante y tiene la energía más baja.

A continuación se representarán los orbitales moleculares del 1,3-butadieno. Los orbitales p, de C1 a C4, se solapan, dando lugar a un sistema de cuatro orbitales p que forman cuatro orbitales moleculares pi. Dos OM son enlazantes y dos son antienlazantes. Para representar los cuatro orbitales p, por simplicidad, se disponen en línea. A pesar de que el 1,3-butadieno no es lineal, esta representación lineal hace que los orbitales moleculares se visualicen y se representen mejor.



El orbital molecular de energía más baja siempre está formado por interacciones enlazantes; este orbital se representa dibujando todas las fases positivas de los orbitales p solapándose constructivamente a un lado de la molécula y las fases negativas solapándose constructivamente al otro lado de la molécula. La Figura 15.4 muestra el OM de energía más baja del 1,3-butadieno. Este OM tiene toda la densidad electrónica situada en los cuatro orbitales p, con una densidad ligeramente mayor en C2 y C3. (En estas figuras, los orbitales más grandes y más pequeños se utilizan para indicar qué átomos soportan la mayor densidad electrónica en un OM determinado.)

El orbital de energía más baja es muy estable por dos razones: hay tres interacciones enlazantes y los electrones están deslocalizados alrededor de los cuatro núcleos. Este orbital ayuda a ilustrar por qué el sistema conjugado es más estable que dos dobles enlaces aislados; también indica el carácter pi que hay entre C2 y C3, lo que hace que la energía de la conformación plana sea menor y ayuda a explicar que la longitud del enlace C2—C3 sea más corta.



▲ **Figura 15.5**
El segundo OM del 1,3-butadieno tiene un nodo en el centro de la molécula. Hay interacciones enlazantes entre los carbonos C1 y C2, y también entre C3 y C4. Asimismo, hay una interacción antienlazante (más débil) entre C2 y C3. El orbital π_2 es enlazante, pero no es tan fuerte como el π_1.

Igual que en el etileno, el segundo orbital molecular del butadieno (π_2) (Figura 15.5) tiene un nodo en el centro de la molécula. Este OM representa la imagen característica de un dieno. Hay interacciones enlazantes en los enlaces C1—C2 y C3—C4, y hay una interacción antienlazante (más débil) entre C2 y C3.

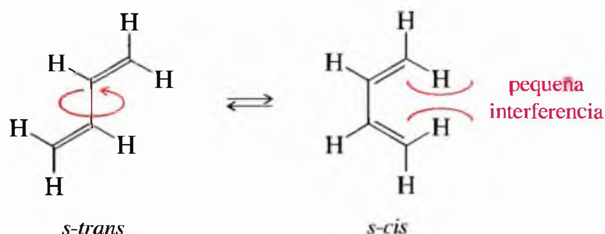
El orbital π_2 tiene dos interacciones enlazantes y una interacción antienlazante, por lo que se espera que sea un orbital enlazante (dos enlazantes – uno antienlazante = uno enlazante). No es un enlace tan fuerte ni tan bajo en energía como los orbitales enlazantes π_1. La adición y sustracción de interacciones enlazantes y antienlazantes no es un método adecuado para calcular las energías de los orbitales moleculares, pero es útil para predecir si un determinado orbital es enlazante o antienlazante, y para ordenar los orbitales según su energía.

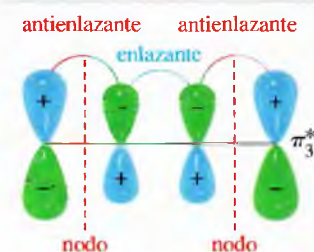
El tercer OM del butadieno (π_3^*) tiene dos nodos (Figura 15.6). Hay una interacción enlazante en el enlace C2—C3 y hay dos interacciones antienlazantes, una entre C1 y C2, y otra entre C3 y C4. Se trata, pues, de un orbital antienlazante (*) y está vacío en el estado fundamental.

El cuarto, y último, orbital molecular (π_4^*) del 1,3-butadieno tiene tres nodos y es totalmente antienlazante (Figura 15.7). Este OM tiene la energía más alta y está vacío en el estado fundamental de la molécula. Este OM de energía más alta (π_4^*) es característico: en la mayoría de los sistemas, el OM de energía más alta tiene interacciones antienlazantes entre todos los pares de átomos adyacentes.

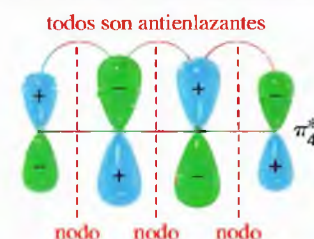
El butadieno tiene cuatro electrones pi (dos electrones en cada uno de los dos dobles enlaces de la estructura de Lewis) que se sitúan en los cuatro OM descritos anteriormente. Cada OM puede alojar dos electrones y el OM que primero se llena es el que tiene la energía más baja, por lo tanto, los cuatro electrones pi se colocan en π_1 y π_2. La Figura 15.8 muestra la configuración electrónica del 1,3-butadieno. Los dos OM enlazantes están llenos y los dos OM antienlazantes están vacíos. La Figura 15.8 también compara las energías relativas de los OM del etileno con las de los OM del butadieno para indicar que el sistema butadieno conjugado es ligeramente más estable que dos dobles enlaces como el del etileno.

El carácter de doble enlace parcial entre C2 y C3 del 1,3-butadieno explica por qué la molécula es más estable en su conformación plana. En realidad, hay dos conformaciones planas que permiten el solapamiento entre C2 y C3. Estas conformaciones se generan por la rotación del enlace C2—C3 si se considera un enlace sencillo y son análogas a las de los isómeros *cis* y *trans* de un doble enlace. Por esta razón, se denominan **conformaciones *s-trans*** (*trans* respecto al enlace «sencillo») y ***s-cis*** (*cis* respecto al enlace «sencillo»).

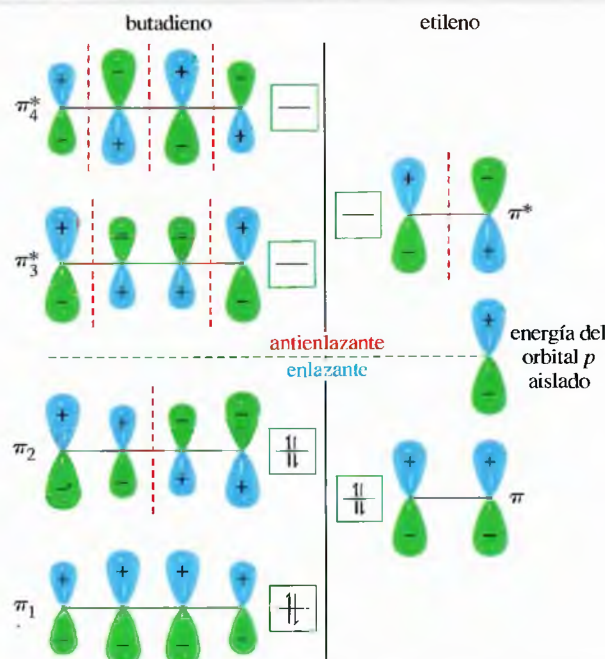




▲ Figura 15.6
El tercer OM del butadieno es un orbital antienlazante que está vacío en el estado fundamental.



▲ Figura 15.7
El OM de energía más alta del 1,3-butadieno tiene tres nodos y tres interacciones antienlazantes; es fuertemente antienlazante y su energía es muy alta.



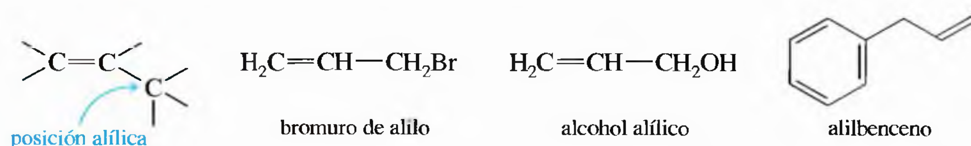
◀ Figura 15.8
En el 1,3-butadieno y en el etileno, los OM enlazantes están llenos y los OM antienlazantes están vacíos. La energía media de los electrones es ligeramente más baja en el butadieno. Esta disminución de energía es la energía de estabilización por resonancia del dieno conjugado.

La conformación *s-trans* es 2.3 kcal (9.6 kJ) más estable que la conformación *s-cis*, lo que indica la interferencia entre los dos átomos de hidrógeno próximos. La barrera rotacional para estos confórmeros (rotación del enlace C2—C3) es sólo de unas 4.9 kcal/mol (20.5 kJ/mol), comparado con las 60 kcal/mol (250 kJ/mol) para la rotación de un doble enlace de un alqueno. Los confórmeros *s-cis* y *s-trans* del butadieno (y todas las conformaciones sesgadas intermedias) se interconvierten fácilmente a temperatura ambiente.

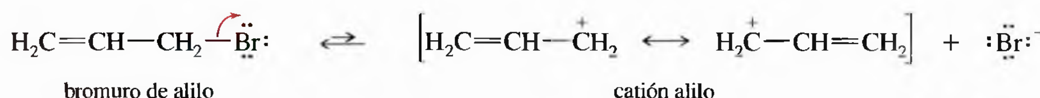
15.4 Los cationes alílicos

Los compuestos conjugados experimentan una variedad de reacciones, en muchas de las cuales están implicados intermedios que retienen parte de la estabilización por resonancia del sistema conjugado. Los intermedios más frecuentes son los sistemas alílicos, particularmente los cationes alílicos y los radicales. Los cationes alílicos y los radicales se estabilizan por deslocalización electrónica. Primero se considerarán algunas reacciones en las que estén implicados cationes alílicos y radicales y, más tarde, se representarán los orbitales moleculares de sus enlaces (Sección 15.8).

En el Capítulo 7 se vio que el grupo $—CH_2—CH=CH_2$ se conoce como **grupo alílico**. En muchos nombres comunes se utiliza esta terminología.



Cuando se calienta el bromuro de alilo en presencia de un buen disolvente ionizante, se ioniza formando el **catión alilo**, grupo alilo con una carga positiva. A los análogos más sustituidos se les denomina **cationes alílicos**. Todos los cationes alílicos están estabilizados por resonancia con el doble enlace adyacente, que deslocaliza la carga positiva entre los dos átomos de carbono.



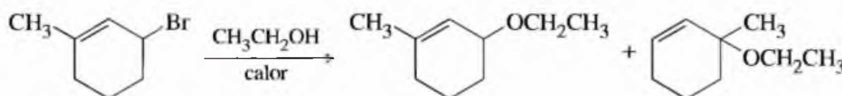


PROBLEMA 15.4

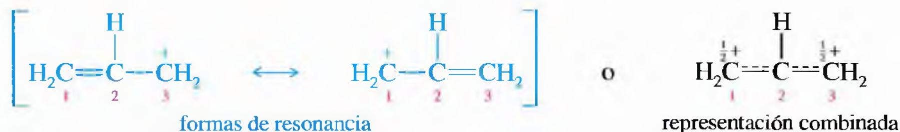
Represente otra forma de resonancia para cada uno de los cationes alílicos anteriores, indicando cómo es compartida la carga positiva por otro átomo de carbono. En cada caso, indique si esta segunda forma de resonancia contribuye más o menos que la primera (¿qué estructura tiene la carga positiva en el átomo de carbono más sustituido?).

PROBLEMA 15.5

Cuando el 3-bromo-1-metilciclohexeno experimenta solvólisis en etanol caliente, se obtienen dos productos. Proponga un mecanismo que sea posible para la formación de estos productos.



Un ión deslocalizado, como el catión alilo, se puede representar bien por formas de resonancia, como se indica abajo a la izquierda, o por una estructura combinada[1], como se indica a la derecha. A pesar de que la estructura combinada es más concisa, a veces es menos explícita, ya que intenta combinar toda la información proporcionada por dos o más formas de resonancia.

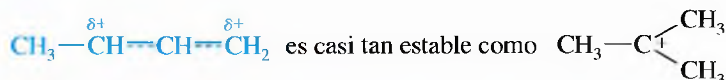


Debido a su estabilización por resonancia, el catión alilo (primario) es casi tan estable como los carbocationes secundarios sencillos, como el catión isopropilo. Los cationes alílicos sustituidos generalmente suelen tener un átomo (o más) de carbono secundario, que soporta parte de la carga positiva, y son casi tan estables como los carbocationes terciarios sencillos, tales como el catión *terc*-butilo.

Estabilidad de los carbocationes

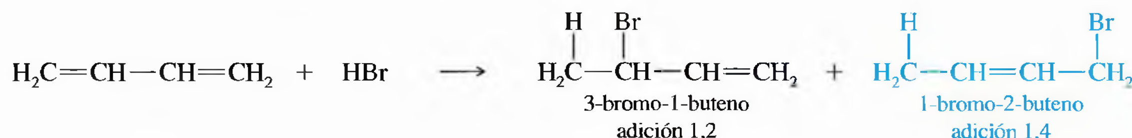




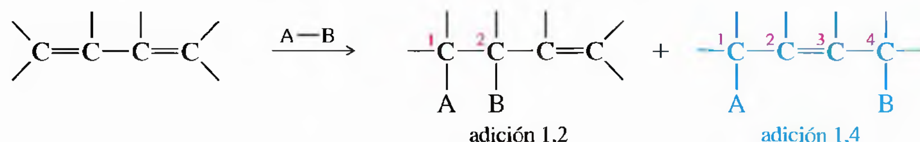


15.5 Adición 1,2 y 1,4 a dienos conjugados

En las adiciones electrofílicas a dienos conjugados generalmente están implicados cationes alílicos como intermedios. Al contrario que los carbocationes sencillos, un catión alílico puede reaccionar con un nucleófilo por cualquiera de sus centros positivos. Se estudiará la adición de HBr a 1,3-butadieno, una adición electrofílica que da lugar a una mezcla de dos isómeros constitucionales. Uno de los productos, el 3-bromo-1-buteno, se debe a la adición Markovnikov a uno de los dobles enlaces. En el otro producto, 1-bromo-2-buteno, el doble enlace se desplaza a la posición C2—C3.



La formación del primer producto se debe a la adición electrofílica de HBr a un doble enlace. Este proceso se conoce como **adición 1,2**, aunque estos compuestos no tengan la posición 1 y 2 de la fórmula general. En el segundo producto, el protón y el ión bromuro se añaden a los extremos del sistema conjugado, a los átomos de carbono que guardan entre ellos la relación 1,4. Por esta razón, a este tipo de adición se la conoce como **adición 1,4,** aunque los citados carbonos no tengan la numeración 1 y 4 según la nomenclatura de la IUPAC.



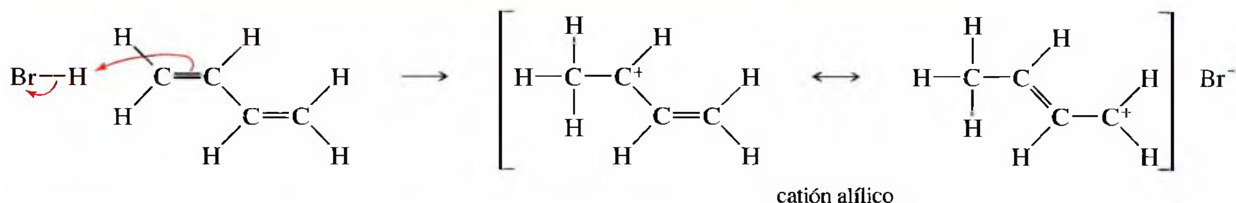
[1] *Nota de los traductores:* a esta estructura se la denomina *híbrido de resonancia.*

El mecanismo es similar al de las adiciones electrofílicas a los alquenos. El protón es el electrófilo y se añade al alqueno formando el carbocatión más estable. La protonación del 1,3-butadieno da lugar a un catión alílico, que se estabiliza mediante la deslocalización por resonancia de la carga positiva entre los dos átomos de carbono.

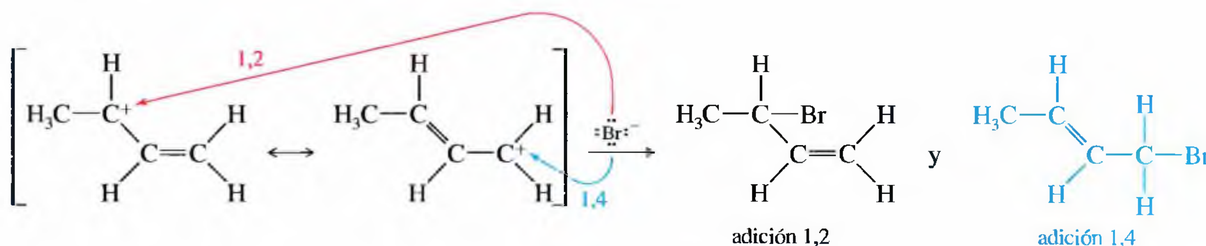
El bromuro puede atacar a este intermedio estabilizado por resonancia, por cualquiera de los dos átomos de carbono que comparten la carga positiva. El ataque al carbono secundario da lugar a adición 1,2, mientras que el ataque al carbono primario da lugar a adición 1,4.

MECANISMO Adición 1,2 y 1,4 a dienos conjugados

Paso 1: la protonación da lugar a un catión alílico estabilizado por resonancia.



Paso 2: un nucleófilo ataca a cualquier átomo de carbono electrofílico.



La clave para la formación de estos dos productos es la presencia de un doble enlace en una posición que forme un catión alílico estabilizado. Las moléculas que tienen este tipo de dobles enlaces probablemente reaccionarán vía intermedios estabilizados por resonancia.

PROBLEMA 15.6

El tratamiento de un haluro de alquilo con $AgNO_3$ alcohólico con frecuencia produce ionización.



Cuando el 3-cloro-1-metilciclopenteno reacciona con $AgNO_3$ en etanol, se obtienen dos éteres isoméricos. Sugiera estructuras y proponga un mecanismo para esta reacción.

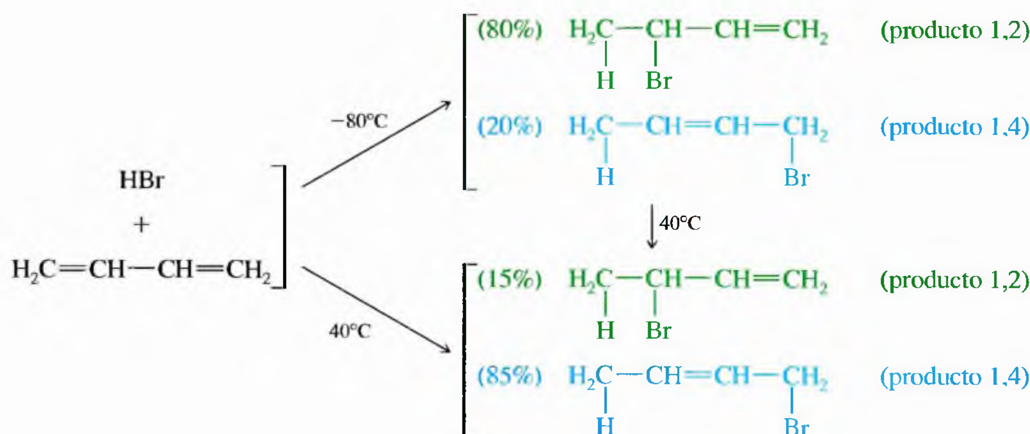
PROBLEMA 15.7

Proponga un mecanismo para cada una de las siguientes reacciones, mostrando explícitamente cómo se forman las mezclas de los productos que se obtienen.

(a) 3-metil-2-buten-1-ol + HBr → 1-bromo-3-metil-2-buteno + 3-bromo-3-metil-1-buteno.
(b) 2-metil-3-buten-2-ol + HBr → 1-bromo-3-metil-2-buteno + 3-bromo-3-metil-1-buteno.
(c) 1,3-butadieno + Br_2 → 3,4-dibromo-1-buteno + 1,4-dibromo-2-buteno.
(d) 1-cloro-2-buteno + $AgNO_3$, H_2O → 2-buten-1-ol + 3-buten-2-ol.
(e) 3-cloro-1-buteno + $AgNO_3$, H_2O → 2-buten-1-ol + 3-buten-2-ol.

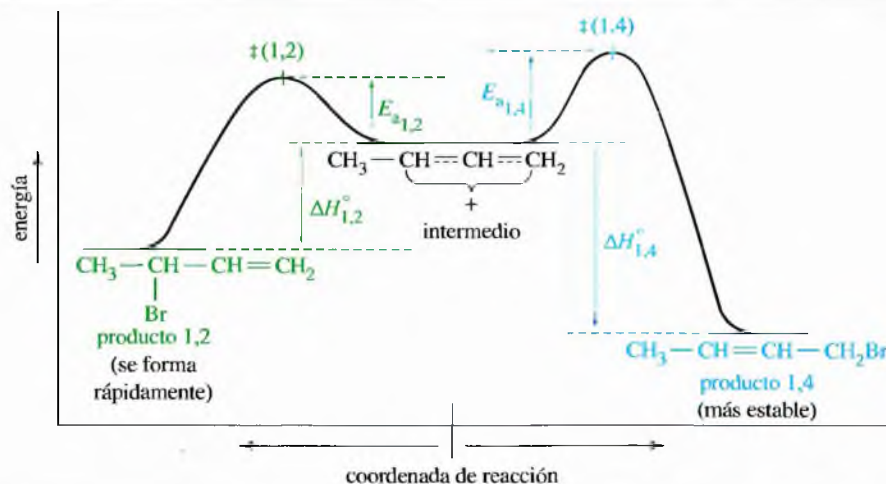
15.6 Control cinético frente a control termodinámico en la adición de HBr a 1,3-butadieno

Una de las peculiaridades interesantes de la reacción del 1,3-butadieno con HBr es el efecto de la temperatura en la formación de los productos. Si los reactivos reaccionan a –80°C, predominan los productos de adición 1,2; sin embargo, si posteriormente la mezcla de esta reacción se calienta a 40°C, o si la reacción transcurre a 40°C, predominan los productos de adición 1,4.



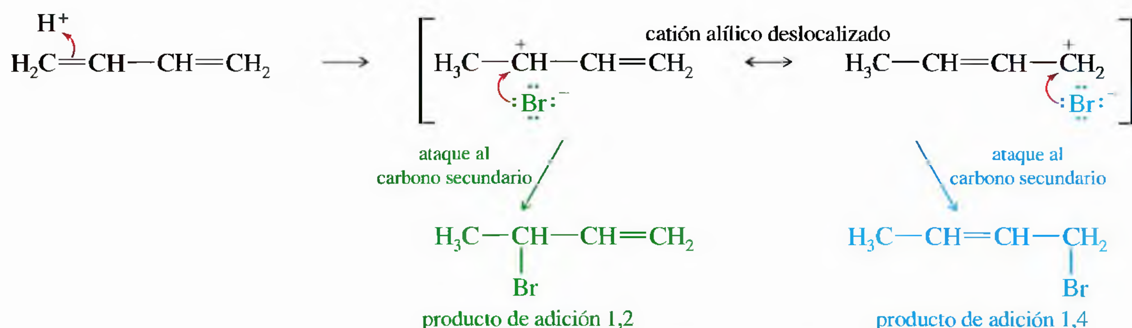
Esta variación de los productos de reacción con la temperatura sirve para recordar que la mayoría de los productos estables no siempre son los productos mayoritarios. De los dos productos, se supone que el más estable es el 1-bromo-2-buteno (producto 1,4), ya que es el que tiene el doble enlace más sustituido. Esta predicción está respaldada por el hecho de que este isómero es el predominante cuando la mezcla de reacción se calienta a 40°C.

El diagrama de energía del segundo paso de esta reacción (Figura 15.9) ayuda a explicar por qué un producto está favorecido a temperaturas bajas y el otro a temperaturas más altas. El catión alílico está en el centro del diagrama y puede reaccionar hacia la izquierda para dar lugar al producto 1,2 o hacia la derecha para dar lugar al producto 1,4. El producto inicial depende de por dónde ataque el bromuro al catión alílico estabilizado por resonancia. El bromuro puede atacar a cualquiera de los dos átomos de carbono que comparten la carga positiva.



◄ Figura 15.9
El carbocatión alílico (centro) formado en la adición de HBr a 1,3-butadieno puede reaccionar por cualquiera de sus átomos de carbono electrofílicos. El estado de transición (‡) que conduce a la adición 1,2 tiene una energía más baja que el que conduce al producto 1,4, por lo que el producto 1,2 se forma con más rapidez (producto cinético); sin embargo, el producto 1,2 no es tan estable como el producto 1,4. Si se alcanza el equilibrio, el producto 1,4 predomina (producto termodinámico).

El ataque al carbono secundario da lugar a la adición 1,2 y el ataque al carbono primario a la adición 1,4.



Control cinético a −80°C El estado de transición para la adición 1,2 tiene una energía más baja que el estado de transición para la adición 1,4. En otras palabras, la energía de activación de la adición 1,2 (E_a) es más baja. Esto no es raro, ya que la adición 1,2 se debe al ataque del bromuro al carbono secundario más sustituido, que soporta más carga positiva debido a que está más estabilizado que el carbono primario. Como la adición 1,2 tiene una energía de activación más baja que la adición 1,4, la adición 1,2 se produce con más rapidez (a *cualquier* temperatura).

El ataque del bromuro al catión alílico es un proceso muy exotérmico, por lo que la reacción inversa tiene una gran energía de activación. A –80°C se producen pocas colisiones con esta energía y la velocidad de la reacción inversa es prácticamente cero. En estas condiciones, predomine el producto que se forme con más rapidez. Como la cinética de la reacción determina los resultados, esta situación se conoce como **control cinético** de la reacción. Al producto 1,2, que está favorecido en estas condiciones, se lo conoce como **producto cinético**.

Control termodinámico a 40°C A la temperatura de 40°C una fracción importante de colisiones moleculares tiene la energía suficiente para que se produzcan las reacciones inversas. Se puede observar que la energía de activación para la reacción inversa de la adición 1,2 es menor que la de la reacción inversa de la adición 1,4. A pesar de que el producto 1,2 se forma más rápidamente, también se vuelve a transformar en el catión alílico con más rapidez que el producto 1,4. A 40°C se produce un equilibrio y la energía relativa de cada especie determina su concentración. El producto 1,4 es la especie más estable, por lo que predomina. Como a esta temperatura, los factores termodinámicos determinan la formación de productos, a esta situación se la conoce como **control termodinámico** (o **control de equilibrio**) de la reacción. Al producto 1,4, que en estas condiciones está favorecido, se le denomina **producto termodinámico.**

Ya se han tratado varias reacciones cuyos productos pueden ser determinados por control cinético o por control termodinámico, dependiendo de las condiciones. En general, las reacciones que no se invierten fácilmente están controladas cinéticamente, y es raro que se establezca un equilibrio. En las reacciones controladas cinéticamente, predomina el producto con el estado de transición de energía más bajo. Las reacciones que son fácilmente reversibles están controladas termodinámicamente, a menos que ocurra algo que impida que se alcance el equilibrio. En las reacciones controladas termodinámicamente, predomina el producto de energía más baja, el más estable.

PROBLEMA 15.8

Cuando se añade Br_2 al 1,3-butadieno a –15°C, se obtiene un 60% de una sustancia A y un 40% de una sustancia B. Cuando la misma reacción transcurre a 60°C, la relación final es del 10% de A y el 90% de B.

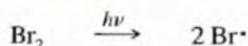
(a) Proponga estructuras para los productos A y B. (*Sugerencia*: en muchos casos, un carbocatión alílico es más estable que un ión bromonio.)
(b) Proponga un mecanismo a partir del cual se obtenga A y B.
(c) Explique por qué A predomina a –15°C y B predomina a 60°C.
(d) Si se tuviera una disolución de A (puro) y su temperatura se elevara a 60°C, ¿qué piensa que pasaría?

15.7 Radicales alílicos

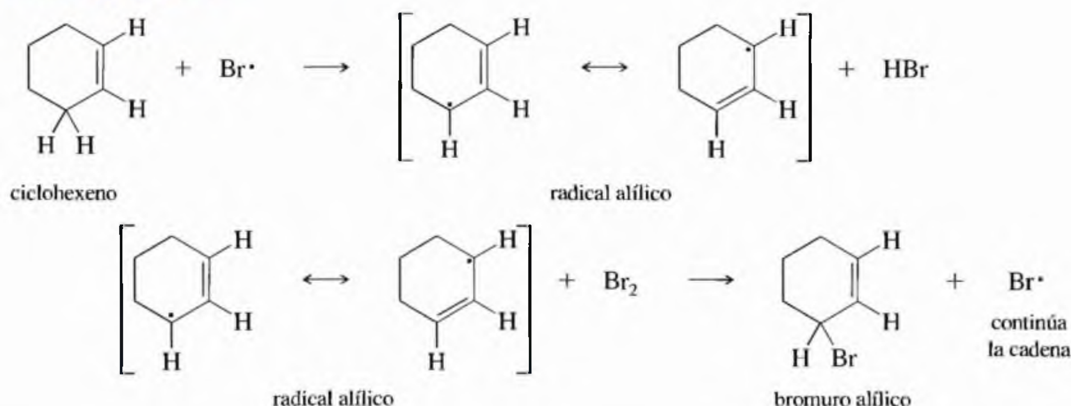
Al igual que los cationes alílicos, los radicales alílicos están estabilizados mediante deslocalización por resonancia. A continuación se indica el mecanismo de la bromación radicalaria del ciclohexeno. La sustitución se produce por completo en la posición alílica, donde la abstracción de un hidrógeno da lugar al radical alílico estabilizado por resonancia como intermedio.

MECANISMO Bromación alílica radicalaria

Paso de iniciación

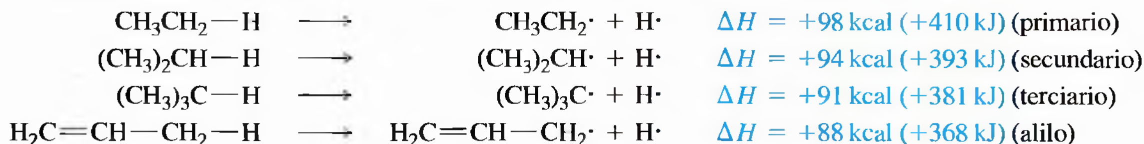


Pasos de propagación



En concentraciones mayores, el bromo se *añade* a los dobles enlaces (vía un ión bromonio) para formar dibromuros saturados (Sección 8.10). En la reacción anterior, el bromo *sustituye* a un átomo de hidrógeno. La clave para que se formen sustituciones es que la concentración de bromo sea baja, y la presencia de luz o de radicales libres para iniciar la reacción. Como los radicales libres son muy reactivos, incluso una baja concentración de radicales puede producir una reacción en cadena rápida. A concentraciones de bromo más altas, la adición iónica (ión bromonio) es más rápida que la sustitución radicalaria.

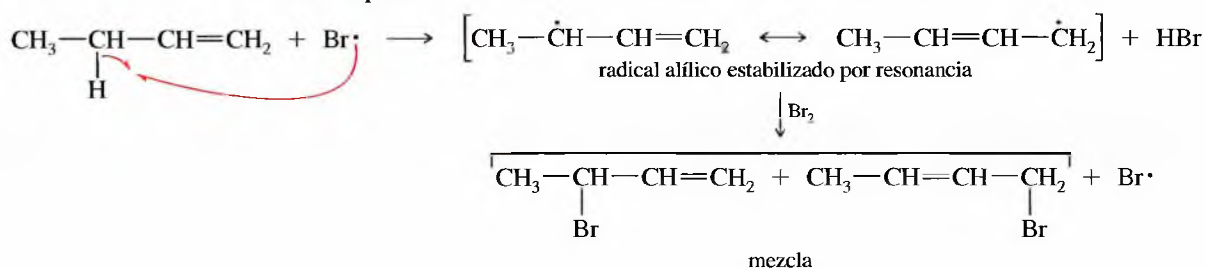
Estabilidad de los radicales alílicos ¿Por qué (en el primer paso de propagación) un radical bromo sólo substrae un átomo de hidrógeno alílico y no un átomo de hidrógeno de una posición secundaria? La substracción de hidrógenos alílicos es preferente porque el radical libre alílico que se forma está estabilizado por resonancia. A continuación se dan las energías de disociación de enlace requeridas para generar varios radicales libres, para poder realizar una comparación. Se puede observar cómo el radical alilo (radical libre primario) es 3 kcal/mol (13 kJ/mol) *más* estable que el radical butilo terciario.



$$CH_3CH_2{-}H \longrightarrow CH_3CH_2\cdot + H\cdot \quad \Delta H = +98\text{ kcal } (+410\text{ kJ}) \text{ (primario)}$$
$$(CH_3)_2CH{-}H \longrightarrow (CH_3)_2CH\cdot + H\cdot \quad \Delta H = +94\text{ kcal } (+393\text{ kJ}) \text{ (secundario)}$$
$$(CH_3)_3C{-}H \longrightarrow (CH_3)_3C\cdot + H\cdot \quad \Delta H = +91\text{ kcal } (+381\text{ kJ}) \text{ (terciario)}$$
$$H_2C{=}CH{-}CH_2{-}H \longrightarrow H_2C{=}CH{-}CH_2\cdot + H\cdot \quad \Delta H = +88\text{ kcal } (+368\text{ kJ}) \text{ (alilo)}$$

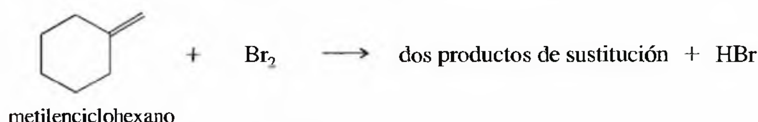
El radical alílico 2-ciclohexenilo que se obtiene a partir de la bromación radicalaria del ciclohexeno tiene el electrón impar deslocalizado entre dos átomos de carbono secundarios, por lo que es incluso más estable que el radical alilo no sustituido. El segundo paso de propagación puede producirse a nivel de cualquiera de los dos carbonos radicalarios, pero como en esta molécula cualquiera de las dos posiciones radicalarias son equivalentes, en ambos casos se obtiene 3-bromociclohexeno como producto. Los compuestos menos simétricos con frecuencia dan lugar a mezclas de productos debido a un **desplazamiento** o **transposición alílica**: en el producto, el doble enlace puede encontrarse en cualquiera de las posiciones que ocupa en las formas de resonancia del radical alílico. El desplazamiento alílico en una reacción radicalaria es similar a la adición 1,4 de un reactivo electrofílico, como el HBr, a un dieno (Sección 15.5).

Los siguientes pasos de propagación muestran cómo se forma una mezcla de productos a partir de la bromación alílica radicalaria del 1-buteno.



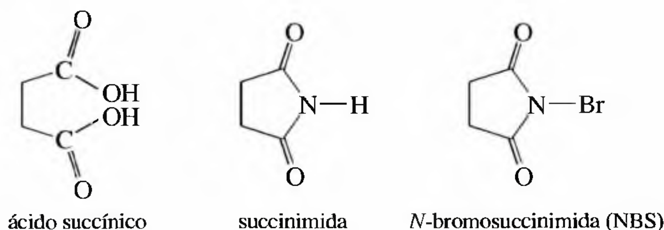
PROBLEMA 15.9

Cuando se trata el metilenciclohexano con una concentración baja de bromo y se irradia con una lámpara de rayos ultravioleta, se forman dos productos de sustitución.



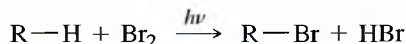
(a) Proponga estructuras para estos dos productos
(b) Proponga un mecanismo para que se pueda producir esta reacción.

Bromación utilizando NBS Para que una bromación alílica radicalaria sea efectiva se requiere una baja concentración de bromo en la mezcla de reacción, con el fin de que la sustitución alílica predomine sobre la adición iónica. La simple adición de bromo podría hacer que la concentración fuese demasiado alta, por lo que se produciría la adición iónica de bromo al doble enlace. Una buena solución para que la bromación sea alílica consiste en utilizar *N*-bromosuccinimida (NBS), derivado bromado de la succinimida. La succinimida es una amida cíclica del ácido succínico.



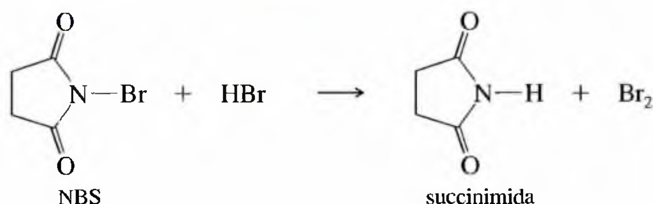
La NBS proporciona una concentración de bromo baja, práctimente constante, ya que reacciona con el HBr liberado en la sustitución, generando bromo. Esta reacción también elimina el subproducto HBr, previniendo así que se adicione al doble enlace mediante una reacción iónica o bien radicalaria.

Paso 1: sustitución alílica radicalaria (mecanismo en la p. 649).



$$R—H + Br_2 \xrightarrow{h\nu} R—Br + HBr$$

Paso 2: la NBS vuelve a convertir el subproducto HBr en Br_2.



En la reacción con NBS, el compuesto alílico se disuelve en tetracloruro de carbono y se añade un equivalente de NBS. La NBS es más densa que el CCl_4 y no es muy soluble en él, por lo que se deposita en el fondo de la solución de CCl_4. La reacción se inicia mediante iluminación con una lámpara de rayos ultravioleta o con un iniciador radicalario, como un peróxido. La succinimida que se va generando a medida que la NBS reacciona va *apareciendo* de forma gradual sobre la superficie del CCl_4, ya que es menos densa que éste. Cuando la succinimida, sólida, se encuentra en la superficie de CCl_4, se apaga la lámpara de rayos ultravioleta, se filtra la disolución para separar la succinimida y el CCl_4 se evapora para recuperar el producto.

PROBLEMA 15.10

Diseñe un mecanismo completo para la reacción, iniciada por la luz, del 1-hexeno con NBS en solución de trataclоruro de carbono.

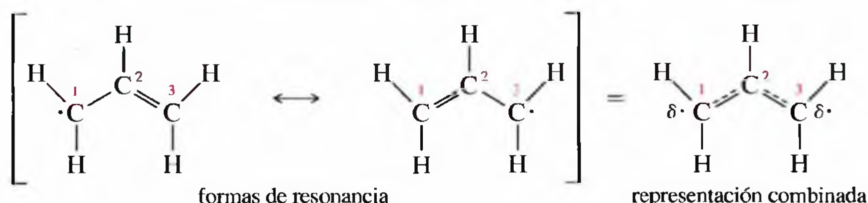
PROBLEMA 15.11

Prediga los productos de la reacción, iniciada por la luz, de las siguientes sustancias con NBS en CCl_4.

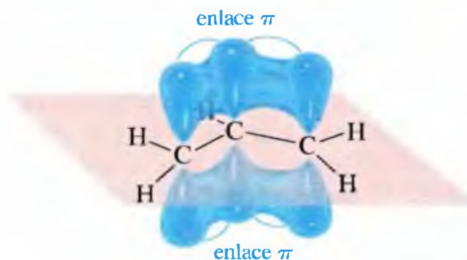
(a) ciclopenteno **(b)** *trans*-2-penteno **(c)** tolueno (benceno–CH_3)

15.8 Los orbitales moleculares del sistema alílico

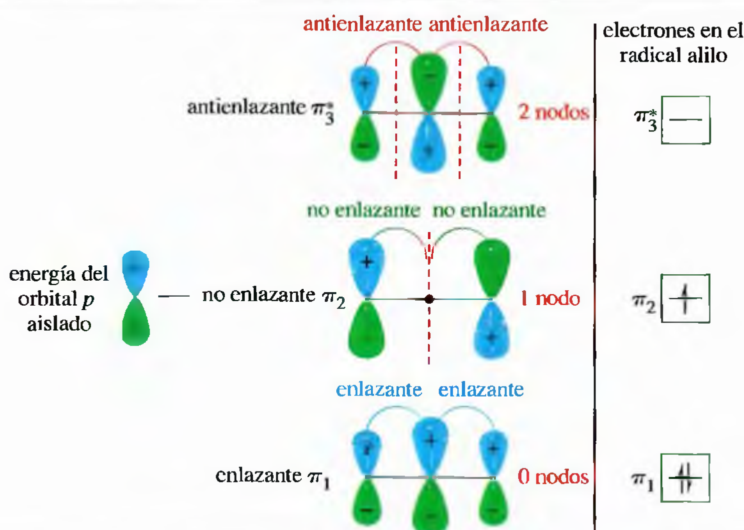
En este apartado se estudiará con más profundidad la estructura electrónica de los sistemas alílicos, utilizando el radical alilo como ejemplo. Una forma de resonancia muestra un enlace pi entre C2 y C3 con el electrón radicalario en C1, y la otra muestra un enlace pi entre C1 y C2 con el electrón radicalario en C3. Estas dos formas resonantes implican que existe la mitad de un enlace pi entre C1 y C2, y también entre C2 y C3, con el electrón radicalario repartido entre C1 y C3: la mitad en C1 y la otra mitad en C3.



Recuerde que ninguna forma de resonancia tiene una existencia real independiente: un compuesto tiene las características de todas sus formas de resonancia a la vez, pero no de una sola de ellas. Hay solapamiento de orbitales pi simultáneamente entre C1 y C2, y entre C2 y C3 los orbitales *p* de los tres átomos de carbono tienen que ser paralelos. La estructura geométrica del sistema alilo se muestra en la Figura 15.10. El catión alilo, el radical alilo y el anión alilo tienen la misma estructura geométrica, sólo se diferencian en el número de electrones pi.



◀ **Figura 15.10**
Estructura geométrica del catión alilo, del radical alilo y del anión alilo.



▶ **Figura 15.11**
Representación de los tres orbitales moleculares del sistema alílico. El OM más bajo en energía (π_1) no tiene nodos y es completamente enlazante. El orbital intermedio (π_2) es no enlazante, tiene un nodo simétrico que coincide con el átomo de carbono central. El OM de energía más alta (π_3^*) tiene dos nodos y es completamente antienlazante. En el radical alilo, π_1 está lleno. El electrón impar está en π_2, teniendo su densidad electrónica en C1 y C3.

Al igual que los cuatro orbitales *p* del 1,3-butadieno se solapan para formar cuatro orbitales moleculares, los tres orbitales atómicos *p* del sistema alílico se solapan para formar tres orbitales moleculares, como se puede ver en la Figura 15.11. Estos tres OM tienen bastante en común con los OM del butadieno. El primer OM es completamente enlazante, el segundo tiene un nodo y el tercero tiene dos nodos, y (como es el OM de mayor energía) es completamente antienlazante.

Lo mismo que en el butadieno, se espera que la mitad de los OM sean enlazantes y la otra mitad antienlazantes; pero al tener un número impar de OM, no pueden estar divididos simétricamente. Uno de los OM ha de estar en la parte intermedia de los niveles de energía, ni enlazante ni antienlazante: es un **orbital molecular no enlazante**. Los electrones que se encuentran en un orbital no enlazante tienen la misma energía que si estuvieran en un orbital *p* aislado.

La estructura del orbital no enlazante (π_2) puede parecer extraña, debido a que hay una densidad electrónica nula en el centro del orbital *p* (C2). Esto se debe a que π_2 ha de tener un nodo y la única posición simétrica para un nodo es el centro de la molécula, atravesando C2. A partir de la estructura se puede decir que π_2 ha de ser no enlazante, ya que C1 y C3 tienen solapamiento cero con C2. El resultado global es la ausencia de enlace entre los carbonos; se trata pues de un orbital no enlazante.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Cuando se combinan varios orbitales *p*, dan lugar al mismo número de OM: la mitad enlazantes y la otra mitad antienlazantes. Si hay un número de OM impar, el intermedio es no enlazante.

El OM de menor energía no tiene nodos; cada OM de energía superior tiene un nodo más.

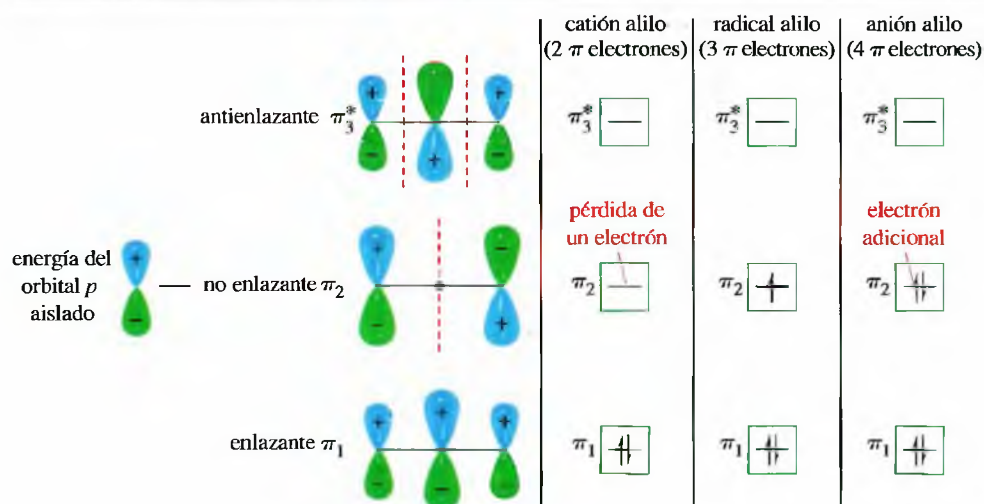
El OM de mayor energía es completamente antienlazante, con un nodo en cada solapamiento.

En un sistema estable, los OM enlazantes están llenos y los OM antienlazantes están vacíos.

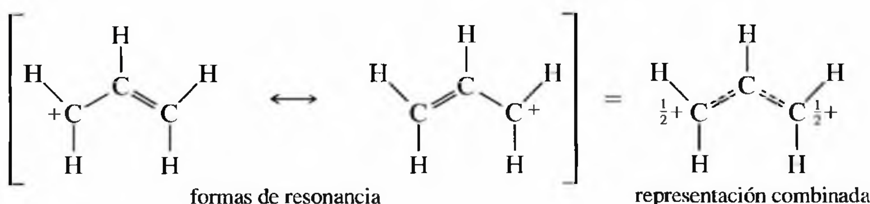
15.9 Configuraciones electrónicas del radical, del catión y del anión alilo

La columna derecha de la Figura 15.11 representa la estructura electrónica del radical alilo, con tres electrones pi en los orbitales moleculares de menor energía. Dos electrones están en el OM enlazante π_1, representando al enlace pi compartido entre el enlace C1—C2 y el enlace C2—C3. El electrón impar se sitúa en π_2 con una densidad electrónica nula en el átomo de carbono central (C2). Esta representación de OM está de acuerdo con la imagen de resonancia que muestra al electrón radicalario compartido por igual por C1 y C3, pero no por C2. Tanto las imágenes de resonancia como las de OM predicen que el radical reaccionará a través de cualquiera de los dos átomos de carbono extremos, C1 o C3.

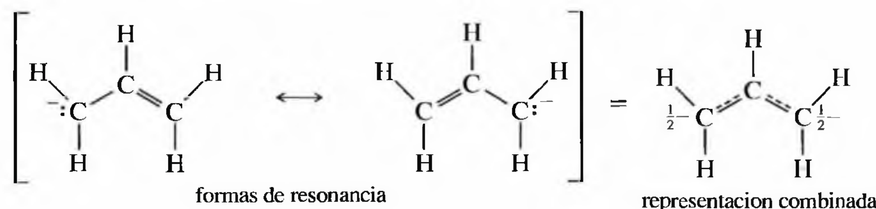
La configuración electrónica del catión alilo (Figura 15.12) difiere de la del radical alilo en que carece del electrón impar en π_2, que tiene la mitad de su densidad electrónica en C1 y la otra mitad en C3. De hecho, es como si se hubiese eliminado la mitad de un electrón de C1 y de C3, mientras que C2 permanece invariable. Esta representación mediante OM es coherente con la de resonancia, que muestra la carga positiva compartida por C1 y C3.



▲ **Figura 15.12**
Comparación de la estructura electrónica del catión alilo y del anión alilo con el radical alilo. El catión alilo no tiene electrones en π_2, y aloja la mitad de una carga positiva en C1 y la otra mitad en C3. El anión alilo tiene dos electrones en π_2, y aloja una carga negativa en C1 y la otra mitad en C3.



La Figura 15.12 también muestra la configuración electrónica del anión alilo, que difiere del radical alilo en que tiene un elecrón adicional en π_1, el orbital no enlazante con su densidad electrónica repartida entre C1 y C3. De acuerdo con la imagen de resonancia, esta carga negativa del electrón está repartida por igual entre C1 y C3.



La representación del orbital molecular muestra el anión alilo con un par de electrones en π_2, un orbital no enlazante. Esta imagen también es coherente con las formas de resonancia representadas arriba, con un par solitario de electrones no enlazantes repartido por igual entre C1 y C3.

PROBLEMA 15.12

Cuando se añade 1-bromo-2-buteno a magnesio metálico en éter seco, se forma un reactivo de Grignard. La adición de agua al reactivo de Grignard da lugar a una mezcla de 1-buteno y 2-buteno (*cis* y *trans*). Cuando el reactivo de Grignard se obtiene a partir de 3-bromo-1-buteno, la adición de agua da lugar a los mismos productos y en la misma proporción. Explique este resultado.

15.10 Reacciones de sustitución S_N2 de haluros de alilo y de tosilatos

Los haluros alílicos y los tosilatos presentan una gran reactividad en las reacciones de desplazamiento nucleofílico que transcurren a través de un mecanismo S_N2; por ejemplo, el bromuro de alilo reacciona con nucleófilos (siguiendo un mecanismo S_N2) unas cuarenta veces más deprisa que el bromuro de *n*-propilo.

La Figura 15.13 muestra cómo se puede explicar este aumento de velocidad mediante la deslocalización alílica de los electrones en el estado de transición. El estado de transición para la reacción S_N2 se asemeja a un átomo de carbono trigonal con un orbital *p* perpendicular a los tres sustituyentes. Los electrones del nucleófilo atacante forman un enlace utilizando un lóbulo del orbital *p*, mientras que los electrones del grupo saliente abandonan el otro lóbulo.

Cuando el sustrato es alílico. el estado de transición se estabiliza por resonancia mediante la conjugación con los orbitales *p* del enlace pi. Esta estabilización hace que la energía del estado de transición disminuya, por lo que la energía de activación es más baja y la velocidad aumenta.

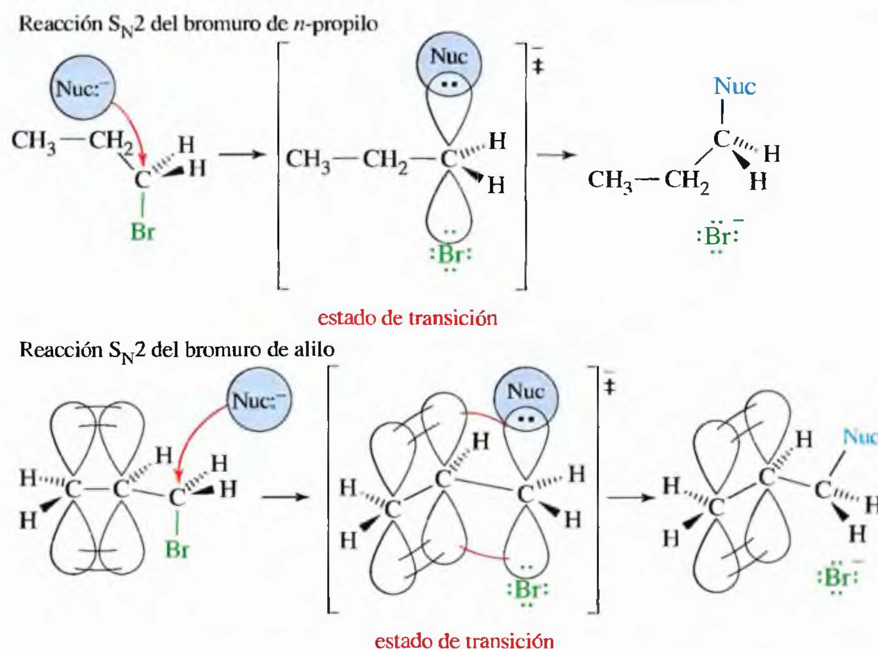
Esta mayor reactividad de los haluros alílicos y de los tosilatos hace que sean unos buenos electrófilos para las reacciones S_N2. Los haluros alílicos son tan reactivos que pueden llevar a cabo con eficacia reacciones de sustitución con los reactivos de Grignard y organolíticos, reacciones que no van bien con los haluros no activados.



PROBLEMA 15.13

Explique cómo sintetizaría los siguientes compuestos a partir de un haluro de alquilo o alquelino que contuviera cuatro átomos de carbono o menos.

(a) 1-hepteno **(b)** 5-metil-2-hexeno



▶ **Figura 15.13**
En el estado de transición para la reacción S_N2 del bromuro de alilo con un nucleófilo, el doble enlace está conjugado con el orbital *p* que está momentáneamente presente en el átomo de carbono reactivo. El solapamiento que se produce hace que disminuya la energía del estado de transición, incrementando la velocidad de reacción.

15.11 La reacción de Diels-Alder

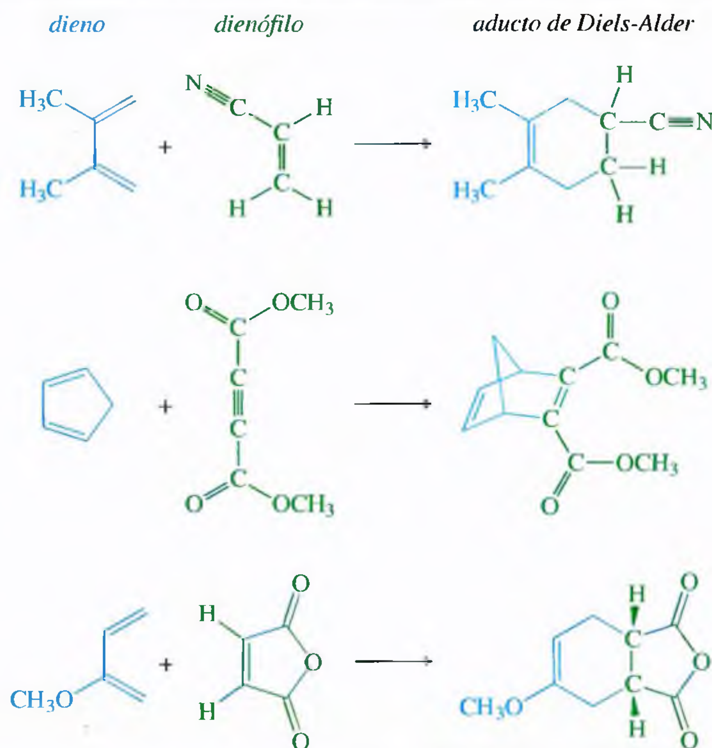
En 1928, los químicos alemanes Otto Diels y Kurt Alder descubrieron que los alquinos y los alquenos con grupos sustractores de electrones se añadían a los dienos conjugados para dar lugar a anillos de seis miembros. La **reacción de Diels-Alder** es una buena herramienta sintética, que proporciona una de las mejores formas para obtener anillos de seis miembros con diversa funcionalidad y estereoquímica controlada. En 1950, Diels y Alder fueron galardonados con el premio Nobel por este trabajo.

La reacción de Diels-Alder también se denomina **cicloadición [4 + 2],** ya que se forma un anillo de 6 miembros por ensamblaje de una subunidad de 4C y cuatro electrones pi del dieno con una subunidad de 2C, con dos electrones pi del alqueno o alquino, $[4C(4e^{-}\pi) + 2C(2e^{-}\pi)]$. Como los alquenos o alquinos, pobres en electrones, reaccionan con facilidad con un dieno, se les conoce como **dienófilos** («amantes de los dienos»). De hecho, la reacción de Diels-Alder transforma dos enlaces pi en dos enlaces sigma. La reacción de Diels-Alder se puede simbolizar utilizando tres flechas para mostrar el movimiento de tres pares de electrones. Este movimiento de electrones es **concertado**, con tres pares de electrones moviéndose simultáneamente. Los grupos sustractores de electrones del dienófilo generalmente contienen grupos carbonilo (C═O) o ciano (—C≡N).

La reacción de Diels-Alder es como una reacción nucleófilo-electrófilo. El dieno es rico en electrones, mientras que el dienófilo es pobre en electrones. Los dienos más sencillos, como el 1,3-butadieno, son suficientemente ricos en electrones como para ser dienos efectivos en la reacción de Diels-Alder. La presencia de grupos que liberen electrones, como los grupos alquilo o alcoxi (—OR), pueden aumentar la reactividad del dieno.

Sin embargo, los alquenos y alquinos sencillos, como el eteno y el etino, son dienófilos pobres. Un buen dienófilo generalmente tiene uno o más grupos sustractores (–W) de electrones, que atraen hacia sí mismos, por efecto inductivo, la densidad electrónica del enlace pi. Los dienófilos generalmente contienen grupos carbonilo (C═O) o ciano (—C≡N) que hacen que aumente su reactividad en la reacción de Diels-Alder. La Figura 15.14 muestra algunas reacciones de Diels-Alder representativas, incluyendo diferentes dienos y dienófilos.

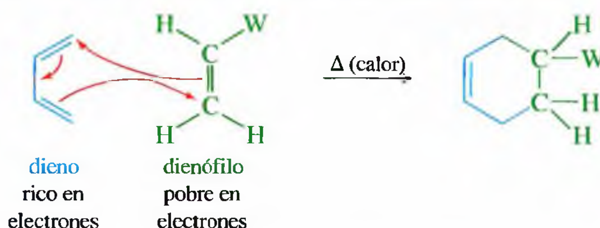
El precursor de la vitamina D experimenta una reacción de cicloadición inversa (es decir, apertura del anillo) en la piel después de exponerse a la radiación ultravioleta del Sol. En climas fríos, los niños con baja exposición a la luz solar, con frecuencia no pueden sintetizar suficiente vitamina D y, como consecuencia, desarrollan raquitismo. El aceite de hígado de pescado es rico en vitamina D.



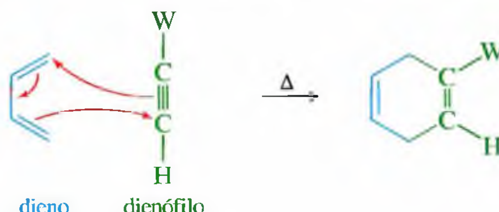
◀ **Figura 15.14**
Ejemplos de reacciones de Diels-Alder. Los sustituyentes que ceden electrones activan al dieno; los sustituyentes que atraen electrones activan al dienófilo.

MECANISMO CLAVE La reacción de Diels-Alder

El mecanismo de la reacción de Diels-Alder es concertado y de un solo paso. Un dieno reacciona con un alqueno pobre en electrones para dar lugar a ciclohexano.



Un dieno reacciona con un alquino pobre en electrones para dar lugar a ciclohexadieno.

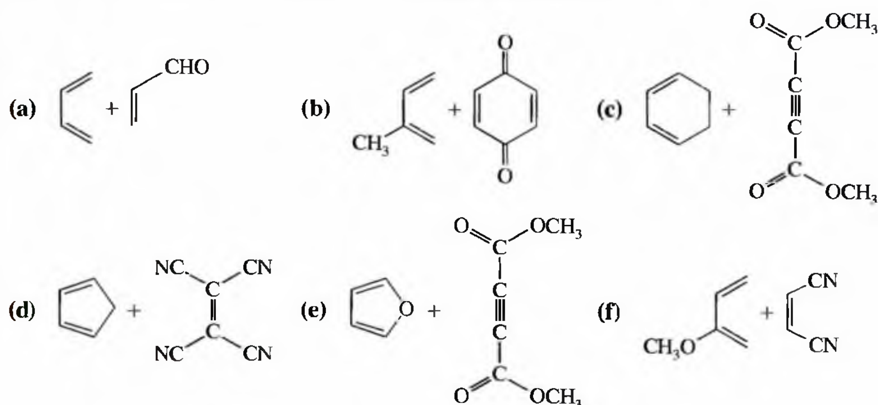


SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

Un producto de Diels-Alder siempre contiene un anillo más que los reactivos. Los dos extremos del dieno forman nuevos enlaces con los extremos del dienófilo. El enlace central (inicialmente sencillo) del dieno se transforma en enlace doble. El doble enlace del dienófilo se transforma en enlace sencillo (o el triple enlace se transforma en enlace doble).

PROBLEMA 15.14

Prediga los productos de las siguientes reacciones de Diels-Alder.

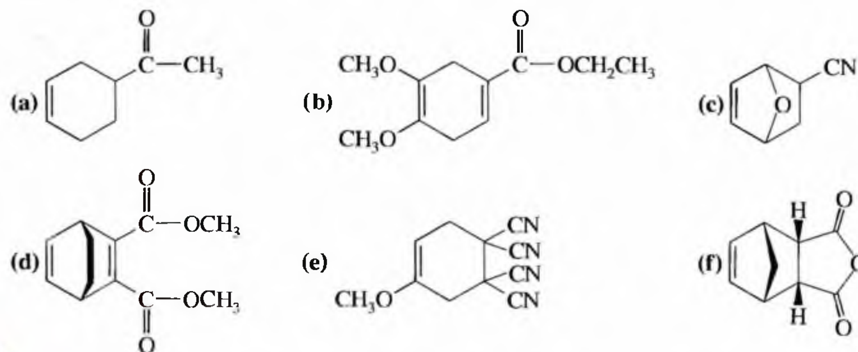


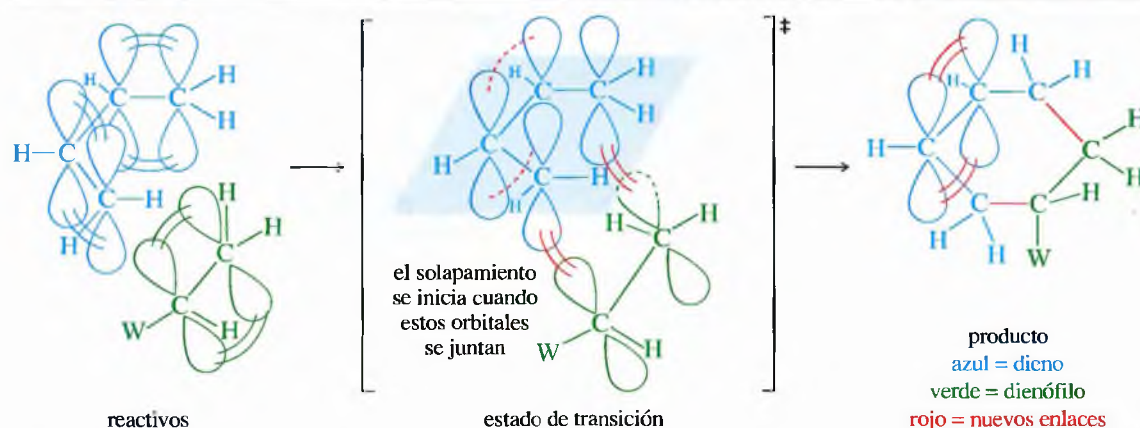
SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

Para hacer la retrosíntesis de un producto de Diels-Alder, se busca el doble enlace, que inicialmente pertenecía al enlace sencillo del dieno. Justo enfrente, en el anillo, se encuentra el enlace del dienófilo que generalmente va enlazado a grupos sustractores de electrones. (Si es un enlace sencillo, el dienófilo tiene un doble enlace y si es un enlace doble, el dienófilo tiene un enlace triple.) Se rompen los dos enlaces que unen el dieno con el dienófilo y se restauran los dobles enlaces del dieno y el doble enlace (o triple) del dienófilo.

PROBLEMA 15.15

¿Qué dienos y dienófilos han de reaccionar para que se obtengan los siguientes productos Diels-Alder?



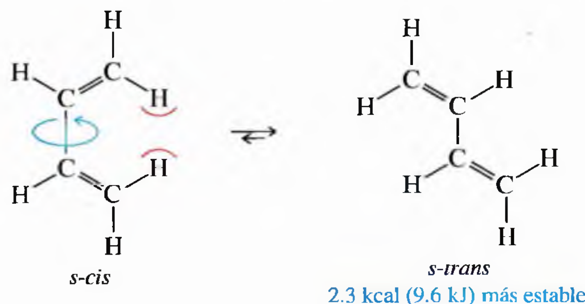


▲ Figura 15.15
El mecanismo de la reacción de Diels-Alder es concertado, todos los enlaces se rompen y se forman en un solo paso. Se mueven simultáneamente tres pares de electrones, lo que requiere un estado de transición con solapamiento entre los orbitales *p* extremos del dieno y los del dienófilo.

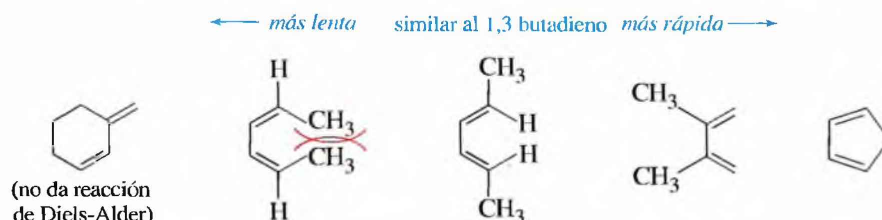
15.11A Requerimientos estereoquímicos del estado de transición de la reacción de Diels-Alder

El mecanismo de la reacción de Diels-Alder es un movimiento cíclico concertado de seis electrones: cuatro del dieno y dos del dienófilo. Para que estos tres pares de electrones se muevan simultáneamente, el estado de transición ha de tener una geometría cíclica que permita el solapamiento de los orbitales *p* extremos del dieno con los del dienófilo. La Figura 15.15 representa la geometría que se requiere en el estado de transición. La geometría del estado de transición de Diels-Alder explica por qué algunos isómeros reaccionan de forma diferente a otros y permite predecir la estereoquímica de los productos. Hay tres factores estereoquímicos de la reacción de Diels-Alder que son controlados por los requerimientos del estado de transición, y que se muestran a continuación.

Conformación *s-cis* del dieno El dieno ha de estar en conformación *s-cis* para que reaccione. Cuando el dieno está en conformación *s-trans*, los orbitales *p* extremos están demasiado alejados para que se puedan solapar con los orbitales *p* del dienófilo. La conformación *s-trans* generalmente tiene una energía más baja que la *s-cis*, pero esta diferencia de energía no es suficiente para evitar que la mayoría de los dienos experimenten reacciones de Diels-Alder; por ejemplo, la conformación *s-trans* del butadieno es sólo 2.3 kcal/mol (9.6 kJ/mol) más baja en energía que la conformación *s-cis*.

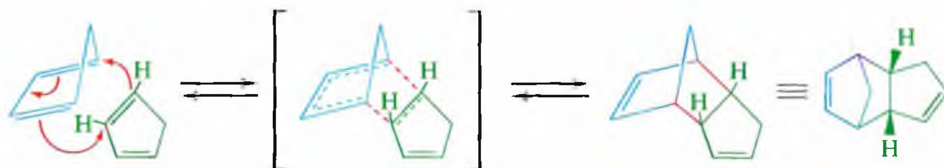


Los factores estructurales que ayudan o dificultan que el dieno adquiera la conformación *s-cis* afectan a su facilidad para participar en reacciones de Diels-Alder. La Figura 15.16 muestra que los dienos con grupos funcionales que dificulten la conformación *s-cis* reaccionan más lentamente que el butadieno. Los dienos con grupos funcionales que dificulten la conformación *s-trans* reaccionan más rápidamente que el butadieno.

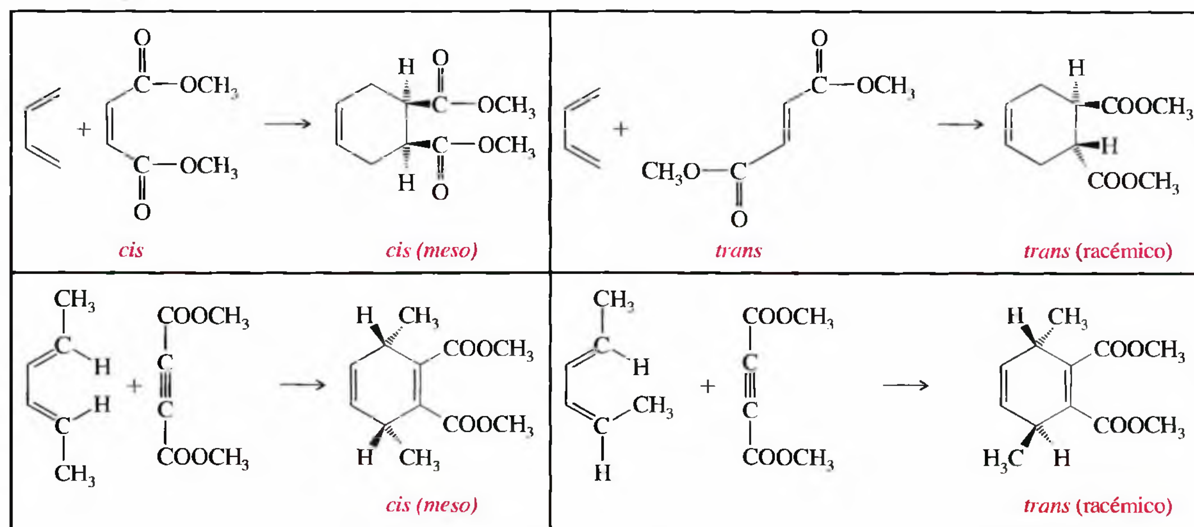


▶ **Figura 15.16**
Los dienos que adoptan fácilmente la conformación *s-cis* experimentan la reacción de Diels-Alder más rápidamente.

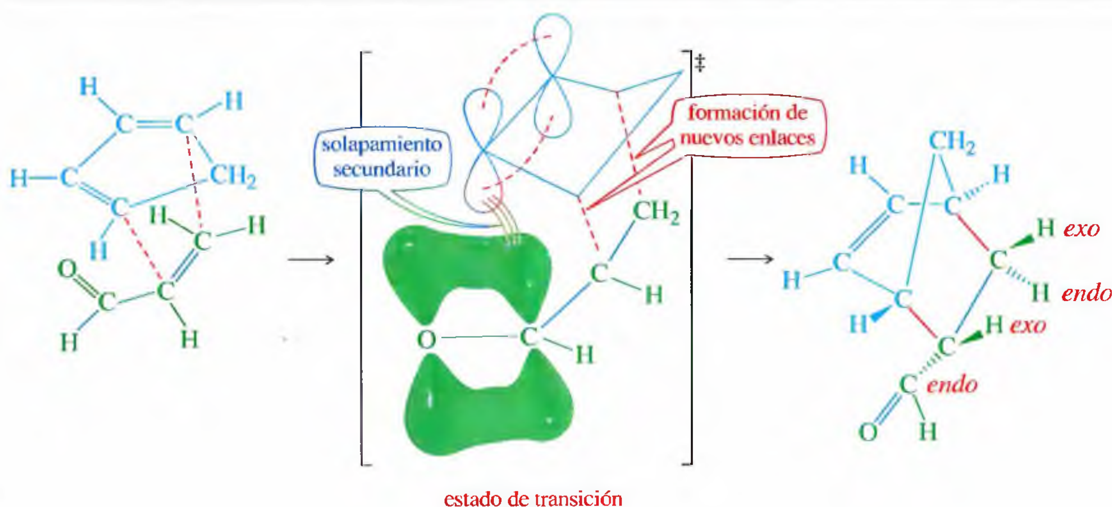
Como el ciclopentadieno sólo tiene la conformación *s-cis*, es altamente reactivo en la reacción de Diels-Alder. De hecho es tan reactivo que, a temperatura ambiente, reacciona lentamente consigo mismo para dar lugar a diciclopentadieno. El ciclopentadieno se regenera calentando el dímero por encima de 200°C. A temperatura superior a 200°C la reacción de Diels-Alder se invierte y, por destilación, se obtiene el monómero ciclopentadieno, más estable. El monómero se puede almacenar y mantener como tal durante un largo tiempo si se almacena a baja temperatura (por ejemplo, conservándolo en nieve carbónica).



Estereoquímica *sin* La reacción de Diels-Alder es una adición *sin* con respecto al dieno y al dienófilo. El dienófilo se acopla por una cara del dieno y el dieno se acopla por una cara del dienófilo. Como se puede observar en el estado de transición, en la Figura 15.15, no hay oportunidad para que ninguno de los sustituyentes cambie sus posiciones relativas durante el transcurso de la reacción. Los sustituyentes que están en el mismo lado del dieno o del dienófilo serán *cis* en el anillo que se forma. Los siguientes ejemplos muestran los resultados de esta adición *sin*.



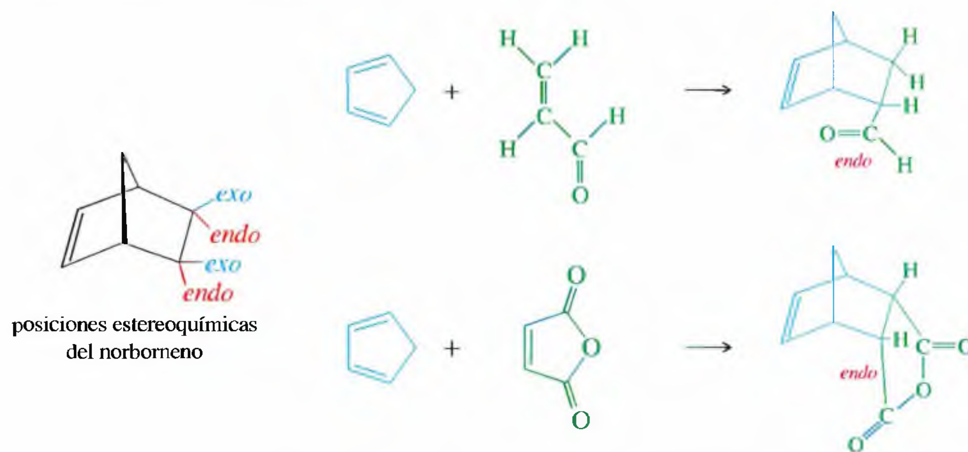
Regla *endo* Cuando el dienófilo tiene un enlace pi en su grupo sustractor de electrones (como un grupo carbonilo o ciano), los orbitales *p* del grupo sustractor de electrones se aproximan a los átomos de carbono centrales (C2 y C3) del dieno. La proximidad da



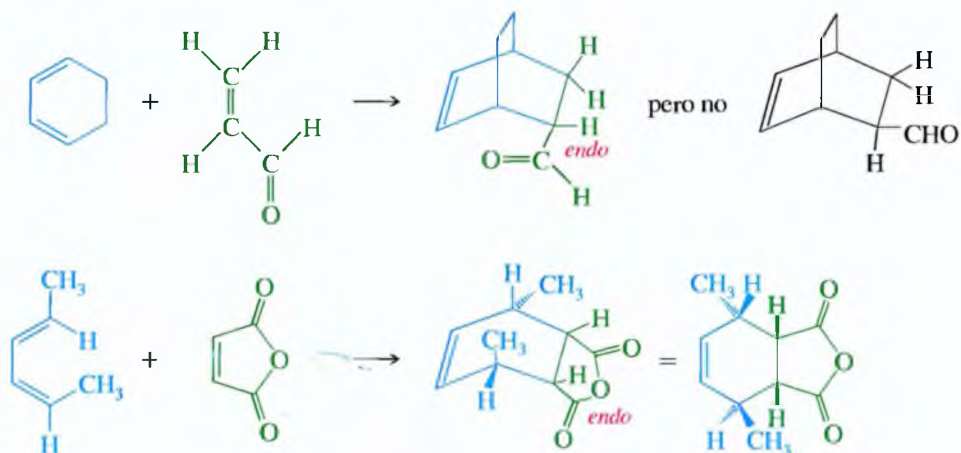
▲ Figura 15.17
En la mayoría de las reacciones de Diels-Alder hay un *solapamiento secundario* entre los orbitales *p* del grupo sustractor de electrones y los de los átomos de carbono central del dieno. Los solapamientos secundarios estabilizan el estado de transición y favorecen la formación de productos que tengan grupos sustractores de electrones en posiciones *endo*.

lugar a un **solapamiento secundario:** solapamiento de los orbitales *p* del grupo sustractor de electrones con los orbitales *p* de C2 y C3 del dieno (Figura 15.17). El solapamiento secundario ayuda a estabilizar el estado de transición.

La influencia del solapamiento secundario se observó por primera vez en reacciones que utilizaban ciclopentadieno para dar lugar a sistemas de anillos bicíclicos. En el producto bicíclico (llamado *norborneno*), el sustituyente sustractor de electrones ocupa la posición estereoquímica más próxima a los átomos centrales del dieno. Esta posición se conoce como **posición *endo***, ya que el sustituyente parece que está dentro del hueco formado por el anillo de seis miembros del norborneno. Esta preferencia estereoquímica del sustituyente sustractor de electrones para situarse en posición *endo* se conoce como **regla *endo***.

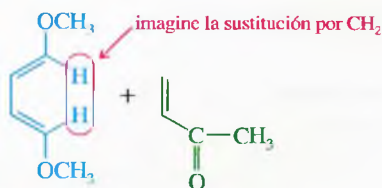


La regla *endo* es útil para predecir los productos de muchas de las reacciones de Diels-Alder, aunque no utilicen ciclopentadieno para formar sistemas de norborneno. Los siguientes ejemplos muestran la utilización de la regla *endo* con otros tipos de reacciones de Diels-Alder.



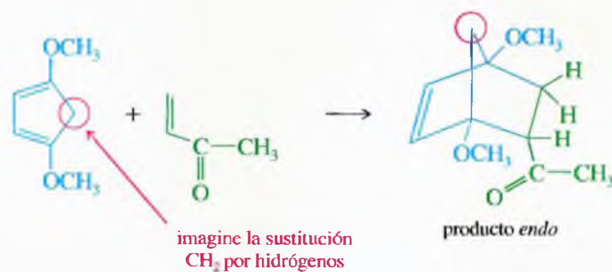
PROBLEMA RESUELTO 15.1

Utilice la regla *endo* para predecir el producto de la cicloadición siguiente:

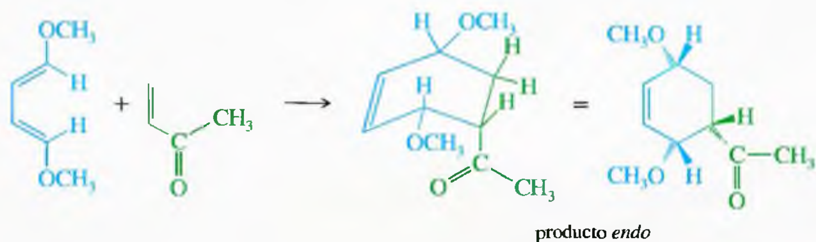


SOLUCIÓN

Imagine que este dieno es un ciclopentadieno; se formará el producto *endo*.

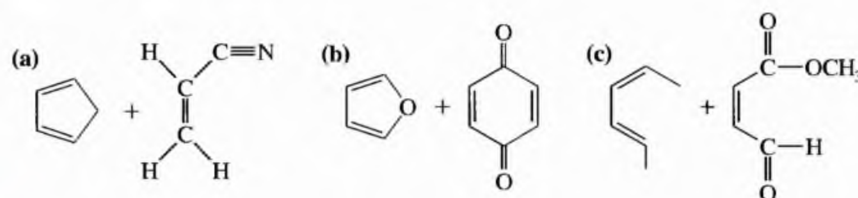


En la reacción imaginaria, se sustituyen los dos hidrógenos internos por el resto del anillo de ciclopentadieno. Se los coloca de nuevo y se obtiene el producto esperado.



PROBLEMA 15.16

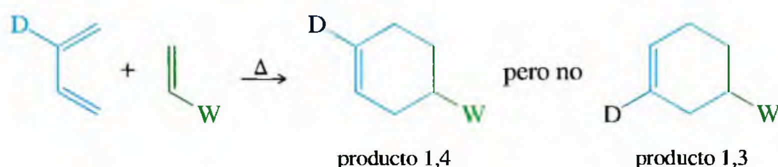
Prediga el producto mayoritario para cada una de las siguientes reacciones de Diels-Alder. Incluya la estereoquímica cuando sea preciso.

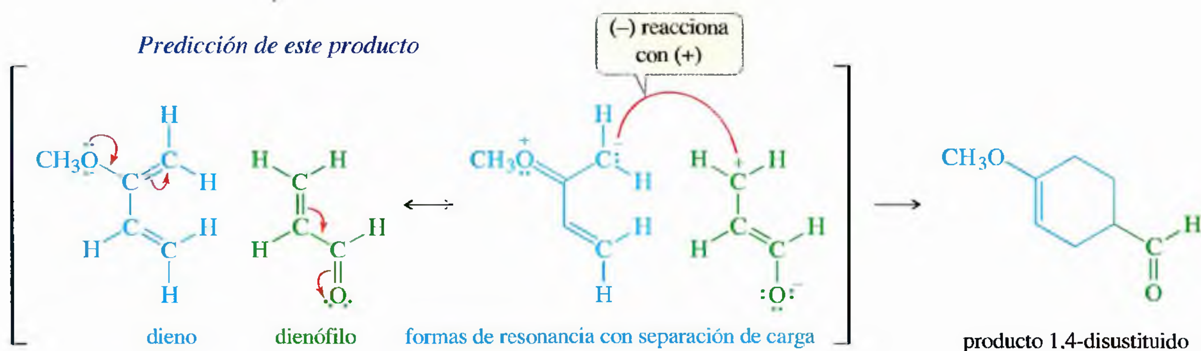


15.11B Reacciones de Diels-Alder que utilizan reactivos no simétricos

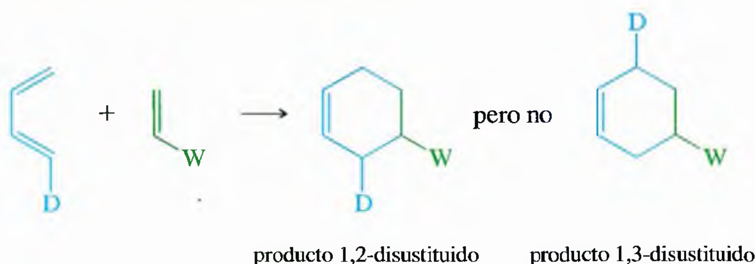
Incluso cuando el dieno y el dienófilo no están sustituidos de forma simétrica, la reacción de Diels-Alder suele dar lugar a un solo producto (o a un producto mayoritario) en lugar de a una mezcla de productos. Se suele predecir el producto mayoritario considerando cómo polarizan los sustituyentes al dieno y al dienófilo en sus formas de resonancia con separación de cargas. Si aproximamos los reactivos tal que que se conecten el carbono del dieno con carga más negativa (rico en electrones) con el carbono del dienófilo con carga más positiva (pobre en electrones), generalmente se puede predecir la orientación correcta de los sustituyentes. Los siguientes ejemplos muestran cómo un sustituyente donante de electrones en el dieno (D) y un sustituyente sustractor de electrones en el dienófilo (W) generalmente dan lugar a una relación 1,2 o 1,4 en el producto.

Formación del producto 1,4-disustituido

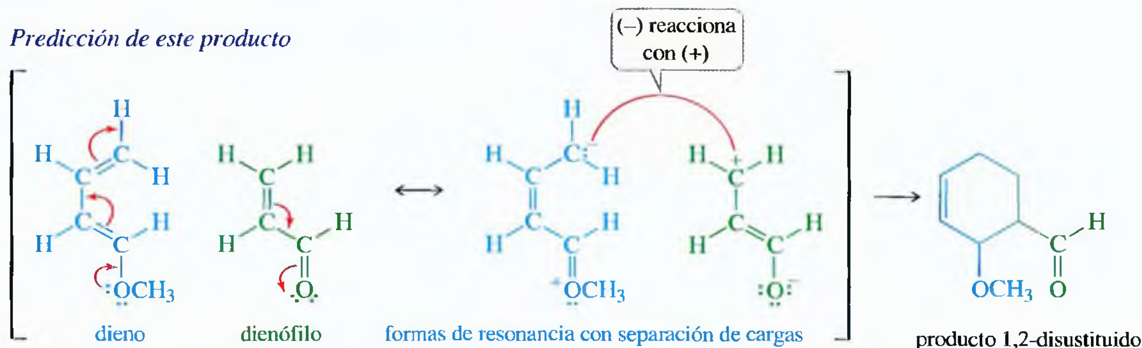




Formación del producto 1,2-disustituido



Predicción de este producto

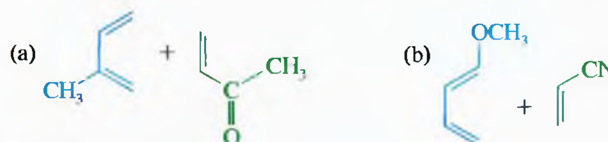


Los compuestos estables que imitan o mimetizan a estas estructuras con separación de cargas se utilizan para generar proteínas o anticuerpos con propiedades catalíticas, útiles para llevar a cabo la reacción de Diels-Alder de forma estereoselectiva. Estos catalizadores aceleran la reacción correspondiente y pueden ser diseñados para producir el isómero desfavorecido.

En la mayoría de los casos no se necesita representar las formas de resonancia con separación de cargas para determinar la orientación de los reactivos preferida. Se pueden predecir los productos mayoritarios de las reacciones de Diels-Alder con reactivos no simétricos recordando que los grupos donantes de electrones del dieno y los grupos sustractores de electrones del dienófilo generalmente mantienen una relación 1,2 o 1,4 en los productos[2], pero no una relación 1,3.

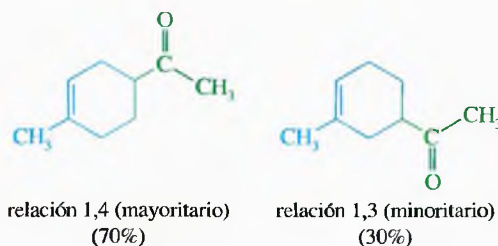
PROBLEMA RESUELTO 15.2

Prediga qué productos se formarán en las siguientes reacciones de Diels-Alder.



SOLUCIÓN

(a) El grupo metilo del dieno es un donante de electrones pobre y el grupo hidroxilo del dienófilo es un grupo sustractor de electrones. Las dos orientaciones posibles sitúan estos grupos en posición 1,4 o 1,3. Se seleccionará la posición 1,4 para la formación del producto. Los resultados experimentales muestran una preferencia de 70 : 30 para el producto 1,4.



relación 1,4 (mayoritario) (70%) relación 1,3 (minoritario) (30%)

(b) El grupo metoxilo ($-OCH_3$) del dieno es donante de electrones (fuerte) y el grupo ciano ($-C{\equiv}N$) del dienófilo es sustractor de electrones. Dependiendo de la orientación de la adición, estos dos grupos pueden tener una relación 1,2 o 1,3 en el producto. Se seleccionará la relación 1,2 y, además, la regla *endo* predice la estereoquímica *cis* de los dos sustituyentes.



relación 1,2 (producto) relación 1,3 (no se forma)

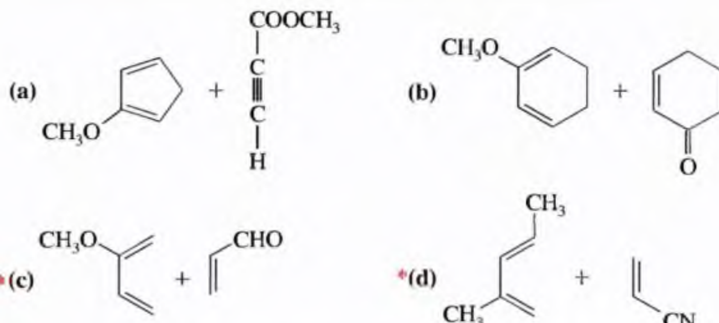
[2] *Nota de los traductores:* esta selectividad en la disposición relativa de los sustituyentes en posiciones 1,2 y/o 1,4 se conoce como regla «*orto-para*».

PROBLEMA 15.17

En el Problema resuelto 15.2 sólo se ha predicho que los productos tendrán la relación 1,2 o 1,4 de sus sustituyentes. Represente las formas de resonancia con separación de cargas de los reactivos que respalden estas predicciones.

PROBLEMA 15.18

Prediga los productos de las siguientes reacciones de Diels-Alder:



15.12 La reacción de Diels-Alder como ejemplo de una reacción pericíclica

Para entender por qué se produce la reacción de Diels-Alder, se han de considerar los orbitales moleculares que están implicados. La reacción de Diels-Alder es una **cicloadición** en la que dos moléculas se combinan en un solo paso a través de una **reacción concertada** (simultánea) para formar un nuevo anillo. Las cicloadiciones como la de Diels-Alder son una clase de **reacciones pericíclicas**, los enlaces se rompen y se forman a la vez (de forma concertada) dentro de un anillo de orbitales que interaccionan. La Figura 15.15 (p. 657) muestra el ciclo de orbitales que interaccionan en el estado de transición de la reacción de Diels-Alder. Cada átomo de carbono del nuevo anillo tiene un orbital involucrado en este sistema cíclico.

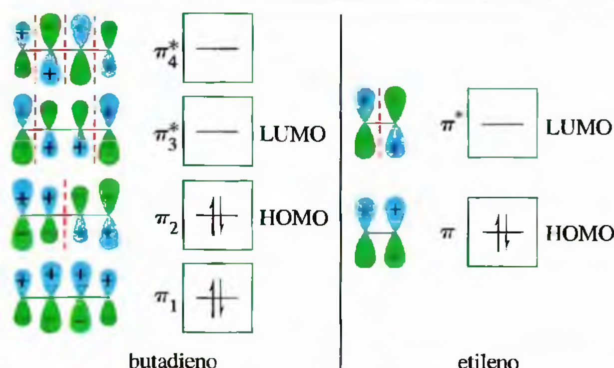
Una reacción pericíclica concertada tiene un estado de transición simple, cuya energía de activación puede ser proporcionada mediante calor (inducción térmica) o mediante luz ultravioleta (inducción fotoquímica). Algunas reacciones pericíclicas sólo se producen por inducción térmica, mientras que otras sólo se producen por inducción fotoquímica. Hay otras reacciones pericíclicas que se pueden llevar a cabo tanto en condiciones térmicas como fotoquímicas, pero en cada uno de estos casos se obtienen productos diferentes.

Durante muchos años, las reacciones pericíclicas no se comprendieron bien y sus resultados no fueron predecibles. Alrededor de 1965, Robert B. Woodward y Roald Hoffmann desarrollaron una teoría para predecir los resultados de las reacciones pericíclicas, considerando la simetría de los orbitales moleculares de los reactivos y productos. Esta teoría, denominada **conservación de la simetría orbital**, dice que los OM de los reactivos deben conducir suavemente a los OM de los productos sin cambios drásticos en la simetría. En ese caso, habrá interacciones enlazantes que ayuden a estabilizar el estado de transición. Sin estas interacciones enlazantes en el estado de transición, la reacción pericíclica concertada no se produce. La conservación de la simetría se ha utilizado para desarrollar «reglas» que permitan predecir qué reacciones pericíclicas son factibles y qué productos se obtienen. Estas reglas con frecuencia se denominan **reglas de Woodward-Hoffmann**.

Las reacciones pericíclicas se utilizan con frecuencia en síntesis orgánica, pero son raras en la naturaleza. Una excepción es el caso del enzima chorismato-mutasa. Este enzima juega un papel central en la formación de compuestos aromáticos en las bacterias, los hongos y las plantas.

15.12A Conservación de la simetría orbital en la reacción de Diels-Alder

No se desarrollarán aquí todas las reglas de Woodward-Hoffmann, pero se explicará cómo los orbitales moleculares pueden indicar si se producirá una cicloadición. Como primer ejemplo servirá la reacción de Diels-Alder del butadieno con el etileno. Los orbitales moleculares del butadieno y del etileno se representan en la Figura 15.18. El butadieno, con cuatro orbitales atómicos p, tiene cuatro orbitales moleculares: dos OM enlazantes (llenos) y dos OM antienlazantes (vacíos). El etileno, con dos orbitales atómicos p, tiene dos OM: un OM enlazante (lleno) y un OM antienlazante (vacío).



▶ **Figura 15.18**
Orbitales moleculares del butadieno y del etileno.

En la reacción de Diels-Alder, el dieno actúa como el nucleófilo rico en electrones y el dienófilo actúa como el electrófilo pobre en electrones. Si imaginamos al dieno aportando un par de electrones al dienófilo, los electrones de mayor energía del dieno requerirían la menor energía de activación para esa donación. Los electrones que ocupan el orbital de mayor energía, denominado **orbital molecular ocupado más alto (HOMO,** *Highest Occupied Molecular Orbital*), son los más importantes, ya que son los que están más débilmente retenidos. El HOMO del butadieno es π_2 y su simetría determina el transcurso de la reacción.

El orbital del etileno que recibe estos electrones es el orbital de energía más baja disponible, el **orbital molecular vacío más bajo (LUMO,** *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*). En el etileno, el LUMO es el orbital antienlazante π^*. Si los electrones del HOMO del butadieno pueden fluir y transferirse fácilmente hacia el LUMO del etileno, se puede producir una reacción concertada.

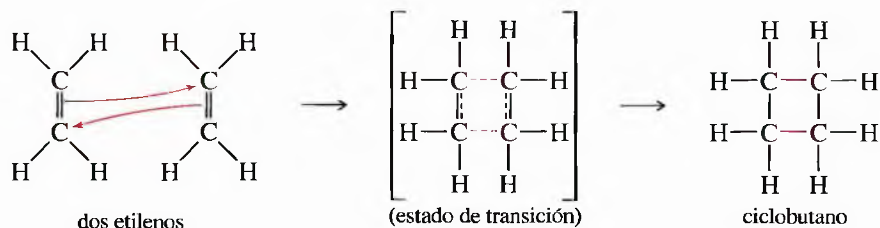


▲ **Figura 15.19**
El HOMO del butadieno forma un solapamiento enlazante con el LUMO del etileno porque los orbitales tienen simetría similar, por lo tanto, esta reacción es de simetría-permitida.

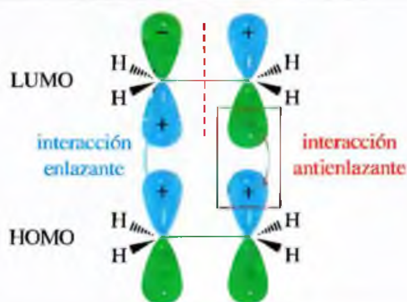
La Figura 15.19 muestra que el HOMO del butadieno tiene una simetría adecuada para solaparse en fase con el LUMO del etileno. Tener la simetría adecuada quiere decir que los orbitales que formarán los nuevos enlaces se pueden solapar constructivamente: más con más y menos con menos (aproximación en fase de los lóbulos de los orbitales que poseen el mismo signo). Estas interacciones enlazantes estabilizan el estado de transición y promueven la reacción concertada. Este resultado favorable hace que la reacción sea de **simetría-permitida**. Esta teoría predice correctamente un estado de transición favorable para la reacción de Diels-Alder.

15.12B La cicloadición [2 + 2] «prohibida»

Si una cicloadición produce solapamiento de orbitales en fase positiva con orbitales en fase negativa (solapamiento destructivo), se generan interacciones antienlazantes. Las interacciones antienlazantes elevan la energía de activación, por lo que a esta reacción se la clasifica como de **simetría-prohibida**. La cicloadición [2 + 2] de dos moléculas de etileno para dar lugar a ciclobutano es una reacción de simetría-prohibida.



Esta cicloadición [2 + 2] requiere que el HOMO de una de las moléculas de etileno se solape con el LUMO de la otra. La Figura 15.20 muestra cómo a partir de este solapamiento se produce una interacción antienlazante, elevando la energía de activación. Para



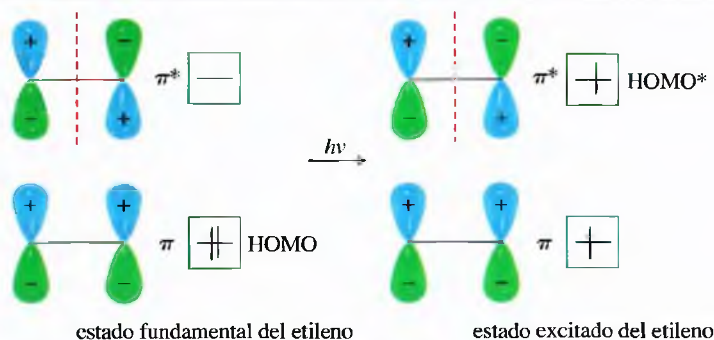
◀ **Figura 15.20**
El HOMO y LUMO de dos moléculas de etileno tienen simetrías diferentes y se solapan para dar lugar a una interacción antienlazante. La cicloadición concertada [2 + 2] es por tanto de simetría-prohibida.

que se forme una molécula de ciclobutano, uno de los OM tendría que cambiar su simetría. *La simetría de orbital no se conservaría*, por lo que la reacción es de simetría-prohibida. Esta reacción de simetría prohibida puede hacerse que se produzca ocasionalmente, pero no a través de un proceso pericíclico concertado como el mostrado anteriormente.

La exposición del ADN a la luz ultravioleta induce una reacción de cicloadición [2 + 2] entre los dobles enlaces de timinas adyacentes. El anillo de ciclobutano resultante, o dímero de timina, evita la replicación del ADN y puede originar cáncer de piel.

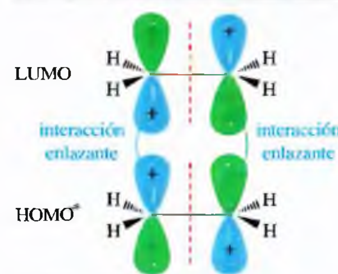
15.12C Inducción fotoquímica de las cicloadiciones

Cuando se utiliza luz ultravioleta, en lugar de calor, para inducir reacciones pericíclicas, las predicciones hechas con anterioridad generalmente se invierten. Por ejemplo, la cicloadición [2 + 2] de dos etilenos es fotoquímicamente «permitida». Cuando un fotón con la energía apropiada incide sobre el etileno, uno de los electrones pi es excitado al siguiente orbital molecular de energía más alta (Figura 15.21); este orbital, inicialmente el LUMO, ahora estará ocupado: es el nuevo HOMO*, el HOMO de la molécula excitada.



◀ **Figura 15.21**
La luz ultravioleta excita a uno de los electrones pi del etileno hacia el orbital antienlazante. El orbital antienlazante ahora estará ocupado, por lo que es el nuevo HOMO*.

El HOMO* de la molécula de etileno excitado tiene la misma simetría que el LUMO del etileno en estado fundamental. Una molécula excitada puede reaccionar con una molécula en estado fundamental para dar lugar a ciclobutano (Figura 15.22). La cicloadición [2 + 2] por tanto es *fotoquímicamente permitida* pero ***térmicamente prohibida***. En la mayoría de los casos, las reacciones fotoquímicamente permitidas son térmicamente prohibidas y viceversa.



▲ **Figura 15.22**
Cicloadición fotoquímica [2 + 2]. El HOMO* del etileno excitado se solapa favorablemente con el LUMO de una molécula no excitada (estado fundamental).

PROBLEMA 15.19

Demuestre que la reacción de Diels-Alder [4 + 2] es fotoquímicamente prohibida.

PROBLEMA 15.20

(a) Demuestre que la cicloadición [4 + 4] de dos moléculas de butadieno para dar lugar a ciclo-octa-1,5-dieno es térmicamente prohibida pero fotoquímicamente permitida.
(b) Hay una cicloadición diferente de dos moléculas de butadieno que es térmicamente permitida. Represente esta reacción y explique por qué es térmicamente permitida. (*Sugerencia:* considere la dimerización del ciclopentadieno.)

15.13 Espectroscopía de absorción ultravioleta

Ya se han tratado tres técnicas analíticas poderosas que se utilizan en química orgánica. La espectroscopía de infrarrojo (IR, Capítulo 12) permite observar las vibraciones de los enlaces moleculares, lo que da información de la naturaleza del enlace y de los grupos funcionales presentes en la molécula. En la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN, Capítulo 13) se detectan las transiciones nucleares, proporcionando información del entorno electrónico y molecular de los núcleos. A partir del espectro de RMN se puede determinar la estructura hidrocarbonada, el tipo de grupos alquilo presentes y con frecuencia se deducen los grupos funcionales. En el espectrómetro de masas (EM, Capítulo 12) se bombardean las moléculas con electrones, haciendo que se rompan de forma predecible. Las masas del ión molecular y de los fragmentos proporcionan la masa molecular (y en determinadas condiciones la fórmula molecular), así como información estructural del compuesto original.

A continuación se estudiará la **espectroscopía ultravioleta (UV)**, que detecta las transiciones electrónicas de los sistemas conjugados y proporciona información sobre el tamaño y la estructura de la parte conjugada de la molécula. La espectroscopía UV da información más específica que la de IR o RMN, por lo que se utiliza menos que estas técnicas.

15.13A Región espectral

En el estudio de la espectroscopía infrarroja se vio que una molécula orgánica puede absorber radiación electromagnética si la frecuencia de las ondas corresponde a la frecuencia del movimiento de los enlaces de la molécula. Los espectrofotómetros de IR usuales operan a longitudes de onda entre 2.5×10^{-4} y 25×10^{-4} cm, que corresponde a una energía entre 1.1 y 11 kcal/mol (4.6 a 46 kJ/mol).

Las frecuencias de ultravioleta corresponden a longitudes de onda más cortas y a energías mucho más altas que las del infrarrojo (Tabla 15.1). La región UV se encuentra en un intervalo de frecuencia justo encima del visible: *ultra* quiere decir más allá y *violeta* es la frecuencia más alta del visible. Las longitudes de onda de la región UV se suelen expresar en nanómetros ($1 \text{ nm} = 10^{-9}$ m). Los espectrofotómetros de UV suelen operar entre 200 y 400 nm (2×10^{-5} cm a 4×10^{-5} cm), que corresponde a la energía de un fotón de 70 a 140 kcal/mol (300 a 600 kJ/mol). Estos espectrofotómetros con frecuencia abarcan la región del visible (mayor longitud de onda, menor energía) y se denominan **espectrofotómetros UV-visible**. Las energías UV-visible corresponden a transiciones electrónicas: energía que se necesita para excitar un electrón desde un orbital molecular a otro.

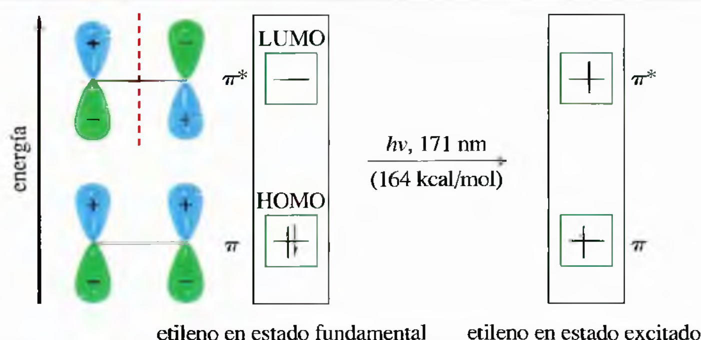
TABLA 15.1 Comparación de las longitudes de onda del utravioleta y del visible

Región espectral	Longitud de onda λ	Intervalo de energía kcal/mol (kJ/mol)
ultravioleta	200-400 nm ($2–4 \times 10^{-5}$ cm)	70-140 (300-600)
infrarrojo	2.5-25 μm ($2.5–25 \times 10^{-4}$ cm)	1.1-11 (4.6-46)

15.13B Luz ultravioleta y transiciones electrónicas

Las longitudes de onda de la luz UV absorbida por una molécula se determinan por las diferencias de energía electrónicas entre los orbitales de la molécula. Los enlaces sigma son muy estables y los electrones de los enlaces sigma generalmente no son afectados por radiaciones con longitudes de onda superiores a 200 nm. Los enlaces pi tienen electrones que pueden ser excitados más fácilmente y promovidos a orbitales de energía más altos. Los sistemas conjugados normalmente tienen orbitales vacantes de baja energía, por lo que las transiciones electrónicas hacia estos orbitales dan lugar a absorciones características en la región UV.

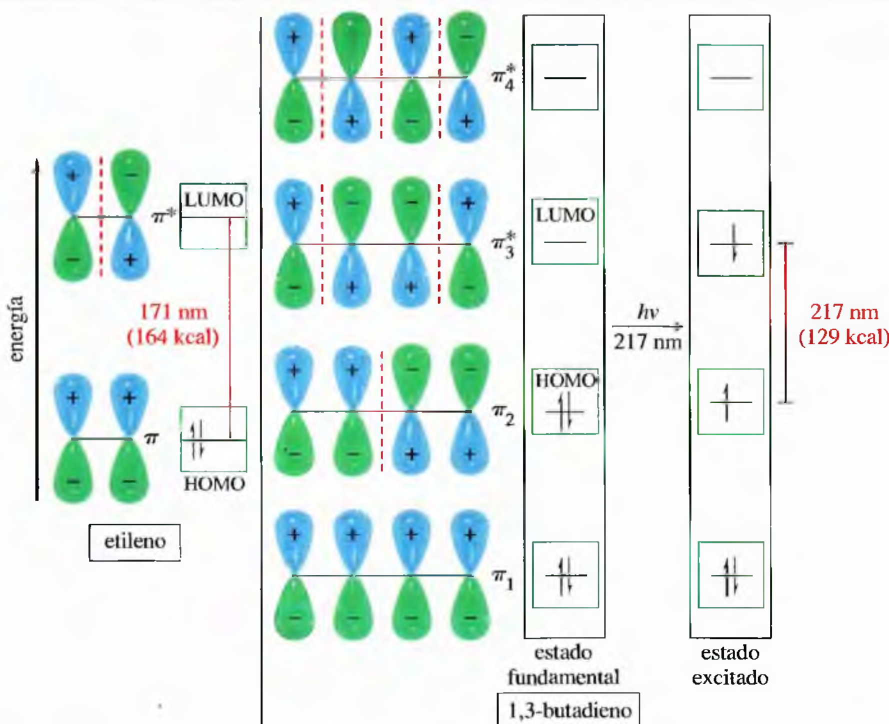
El etileno, por ejemplo, tiene dos orbitales pi: el orbital enlazante (π, el HOMO) y el orbital antienlazante (π^*, el LUMO). En el estado fundamental hay dos electrones en el orbital enlazante y ninguno en el orbital antienlazante. Un fotón con la cantidad de energía adecuada puede excitar a un electrón desde el orbital enlazante (π) al orbital antienlazante (π^*). Esta transición de un orbital enlazante π a un orbital antienlazante π^* se conoce como transición $\pi \rightarrow \pi^*$ (Figura 15.23).



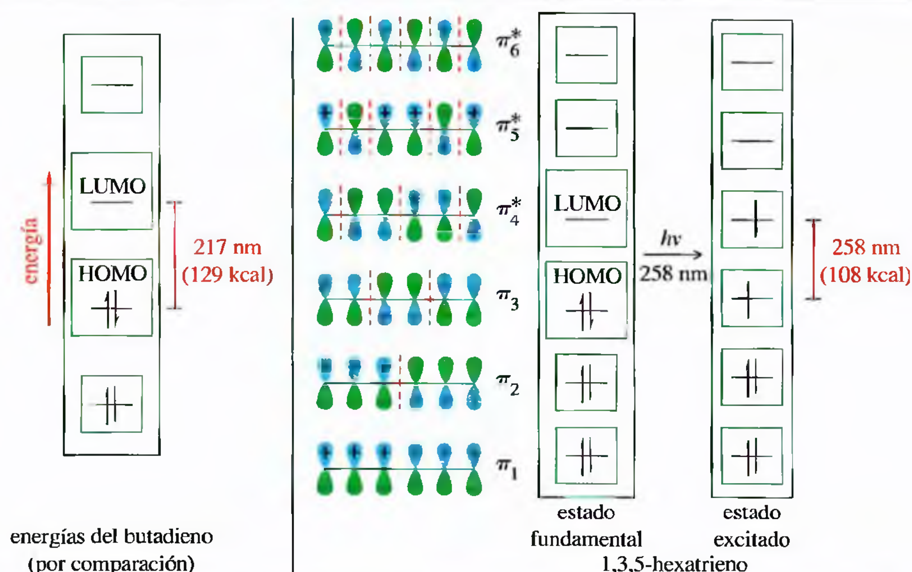
◀ **Figura 15.23**
La absorción de un fotón de 171 mm excita a un electrón desde el OM enlazante π del etileno al OM antienlazante π^*. Esta absorción requiere luz de mayor energía (menor longitud de onda) que la del intervalo cubierto por un espectrómetro UV típico.

La transición $\pi \rightarrow \pi^*$ del etileno requiere absorción de luz a 171 nm (164 kcal/mol o 686 kJ/mol). La mayoría de los espectrómetros UV no pueden detectar esta absorción ya que queda oculta por la absorción debida al oxígeno del aire; sin embargo, en los sistemas conjugados, hay transiciones electrónicas con energías más bajas que corresponden a longitudes de onda superiores a 200 nm. La Figura 15.24 compara las energías de los OM del etileno con las del butadieno, mostrando que el HOMO y el LUMO del butadieno tienen energías más próximas que en el caso del etileno. El HOMO del butadieno tiene mayor energía que el HOMO del etileno y el LUMO del butadieno tiene menor energía que el LUMO del etileno. Estas dos diferencias reducen la energía relativa de la transición $\pi_2 \rightarrow \pi_3^*$. La absorción resultante es de 217 nm (129 kcal/mol o 540 kJ/mol), que puede ser medida utilizando un espectrómetro UV estándar.

Lo mismo que los dienos conjugados absorben a mayores longitudes de onda que los alquenos simples, los trienos conjugados absorben, incluso, a mayores longitudes de onda. En general, la diferencia de energía entre el HOMO y el LUMO disminuye cuando el



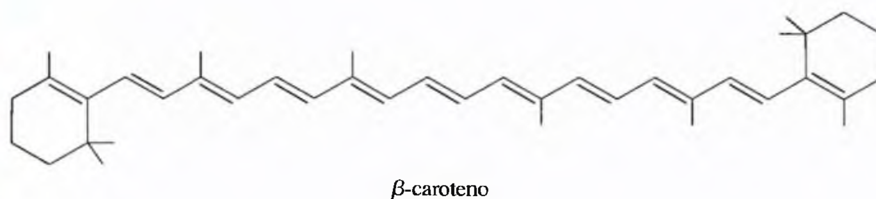
◀ **Figura 15.24**
En el 1,3-butadieno, la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ absorbe a 217 nm (129 kcal/mol), comparado con los 171 nm (164 kcal/mol) en el etileno. Esta absorción a mayor longitud de onda (menor energía) se debe a que entre el HOMO y el LUMO del butadieno hay menor energía que entre el HOMO y el LUMO del etileno.



▶ Figura 15.25
El 1,3,5-hexatrieno tiene menor diferencia de energía (108 kcal/mol) entre su HOMO y LUMO que el 1,3-butadieno (129 kcal/mol). La transición $\pi \rightarrow \pi^*$ correspondiente a esta diferencia de energía absorbe a una mayor longitud de onda: 258 nm, comparada con los 217 nm del 1,3-butadieno.

número de conjugaciones aumenta. Por ejemplo, en el 1,3,5-hexatrieno (Figura 15.25), el HOMO es π_3 y el LUMO es π_4*. El HOMO del 1,3,5-hexatrieno es ligeramente más alto en energía que el del 1,3-butadieno y el LUMO es ligeramente más bajo en energía, por lo que al ser menor la diferencia de energía entre el HOMO y el LUMO, la longitud de onda de absorción será mayor. La transición principal $\pi \rightarrow \pi^*$ del 1,3,5-hexatrieno se produce a 258 nm (108 kcal/mol o 452 kJ/mol).

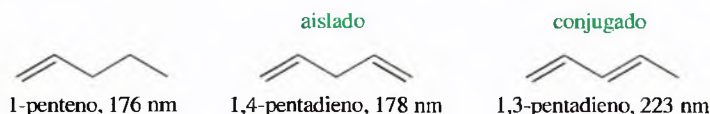
Se pueden resumir los efectos de la conjugación en la longitud de onda de la absorción UV mediante la siguiente regla: *a medida que un compuesto contenga mayor cantidad de dobles enlaces conjugados, absorberá luz de mayor longitud de onda.* El β-caroteno, que tiene once dobles enlaces conjugados en su sistema pi, absorbe a 454 nm, en la región visible del espectro que corresponde a la absorción de la luz azul. Si a la luz blanca se le sustrae el color azul, el resultado es el color naranja. El β-caroteno es el compuesto principal que da el color naranja a las zanahorias. Los derivados de los carotenos proporcionan muchos de los colores que tiene la fruta, los vegetales y las hojas en otoño.

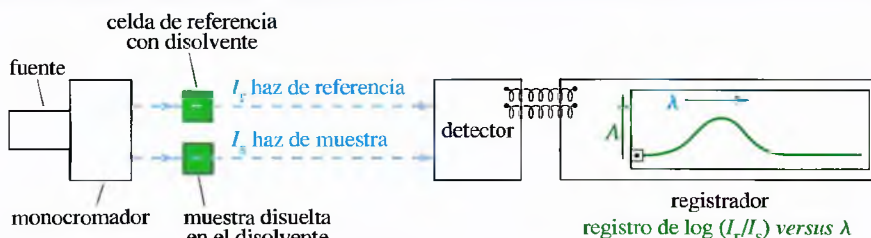


β-caroteno

Los derivados del caroteno absorben a diferentes longitudes de onda de la luz, dependiendo del número de dobles enlaces conjugados y de la presencia de otros grupos funcionales.

Al no haber interacción entre ellos, los dobles enlaces aislados no contribuyen a desplazar las absorciones en el UV a longitudes de onda superiores. Tanto las reacciones como las absorciones del UV son iguales que las de los alquenos simples; por ejemplo, el 1,4-pentadieno absorbe a 178 nm, un valor que es típico de los alquenos simples y no de los dienos conjugados.





◀ Figura 15.26
En el espectrómetro ultravioleta, un monocromador selecciona una longitud de onda de luz, la cual se divide en dos haces. Un haz pasa a través de la celda de muestra, mientras que el otro pasa a través de la celda de referencia. El detector mide la relación entre los dos haces y el registrador hace el gráfico de esta relación como una función de la longitud de onda.

15.13C Obtención de un espectro de ultravioleta

Para medir el espectro de ultravioleta (o UV-visible) de un compuesto, la muestra se disuelve en un disolvente (con frecuencia etanol) que no absorba por encima de 200 nm. La muestra disuelta se coloca en una celda de cuarzo y parte de disolvente se coloca en una **celda de referencia.** Un espectrofotómetro de ultravioleta opera comparando la cantidad de luz transmitida a través de la muestra (**haz de la muestra**) con la cantidad de luz del **haz de referencia.** El haz de referencia pasa a través de la celda de referencia para compensar cualquier absorción de luz debida a la celda y al disolvente.

El espectrofotómetro (Figura 15.26) tiene una *fuente* que emite todas las frecuencias de luz UV (por encima de 200 nm). La luz pasa a través de un *monocromador*, que utiliza una red de difracción o un prisma para dispersar la luz descomponiéndola en un amplio espectro y seleccionar una longitud de onda. Esta única longitud de onda de luz se divide en dos haces, un haz pasa a través de la celda de muestra y el otro a través de la celda de referencia (disolvente). El detector mide constantemente la relación de intensidad entre el haz de referencia (I_r) y el haz de la muestra (I_s). Mientras el espectrofotómetro explora las longitudes de onda en la región UV, un registrador hace el gráfico (*espectro*) de la absorbancia de la muestra en función de la longitud de onda.

La *absorbancia, A*, de la muestra a una longitud de onda determinada viene dada por la *ley de Lambert-Beer*:

$$A = \log\left(\frac{I_r}{I_s}\right) = \varepsilon c l$$

donde:

c = concentración de la muestra en moles por litro.
l = espacio que recorre la luz a través de la celda, en centímetros (paso óptico).
ε = **absorción molar** (o **coeficiente de extinción molar**) de la muestra.

La absorción molar ($\boldsymbol{\varepsilon}$) es una medida de intensidad con que la muestra absorve la luz a esa longitud de onda.

El coeficiente de extinción molar, ε, asociado a una longitud de onda de absorbancia máxima, $\lambda_{máx}$, es particularmente útil para determinar las concentraciones en los medicamentos; por ejemplo, la concentración de la tetraciclina se mide a 380 nm, donde el valor de absorción molar es de 16.200.

Si la muestra absorbe luz a una longitud de onda determinada, el haz de muestra (I_s) es menos intenso que el de referencia (I_r) y la relación I_r/I_s es mayor que 1. La relación es igual a 1 cuando no hay absorción. La absorbancia (logaritmo de la relación) por lo tanto es mayor que cero cuando la muestra absorbe y es igual a cero cuando no hay absorción. Un espectro de UV es un gráfico de *A*, absorbancia de la muestra, en función de la longitud de onda.

El espectro de UV-visible tiende a mostrar picos y valles amplios. Los datos espectrales más característicos de una muestra son los siguientes:

1. La longitud de onda(s) de máxima absorbancia, denominada $\lambda_{máx}$.
2. El valor de la absorción molar ε de cada máximo.

Como los espectros de UV-visible son amplios y carecen de detalles, generalmente no se suelen utilizar. La información espectral se da en forma de valor o valores de $\lambda_{máx}$ junto con la absorción molar para cada valor de $\lambda_{máx}$.

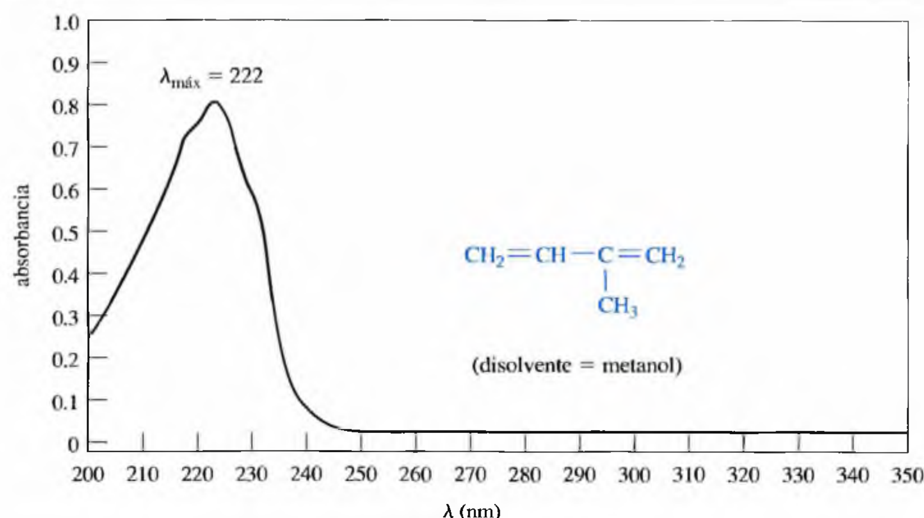


Figura 15.27
El espectro de UV del isopropeno disuelto en metanol muestra $\lambda_{máx} = 222$ nm, $\varepsilon = 20.000$.

En la Figura 15.27 se representa el espectro de UV del isopreno (2-metil-1,3-butadieno). Este espectro se puede resumir de la forma siguiente:

$$\lambda_{máx} = 222\text{nm} \qquad \varepsilon = 20.000$$

El valor de $\lambda_{máx}$ se lee directamente del espectro, pero la absorción molar ε se tiene que calcular a partir de la concentración de la solución y del paso óptico de la celda. Para una concentración de isopreno de 4×10^{-5} M y una celda de 1 cm, la absorción molar se deduce a partir de la ley de Beer ($A = \varepsilon cl$).

$$\varepsilon = \frac{A}{cl} = \frac{0.8}{4 \times 10^{-5}} = 20.000$$

Las absorciones molares en el intervalo desde 5 000 a 30 000 son típicas de las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ de los sistemas de polienos conjugados. Estas grandes absorciones son útiles, ya que se puede obtener el espectro a partir de cantidades muy pequeñas de muestra. Por otro lado, las muestras y los disolventes que se utilizan para espectroscopía UV han de ser puros. Trazas de impurezas con gran absorción molar pueden ocultar con facilidad el espectro del compuesto a estudiar.

PROBLEMA 15.21

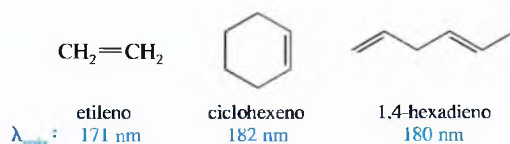
Un miligramo de un compuesto de masa molecular 160 se disuelve en 10 ml de etanol y esta solución se coloca en una celda de UV de 1 cm. Se realiza el espectro de UV y se observa que hay una absorción a $\lambda_{máx} = 247$ nm. La absorbancia máxima a 247 nm es de 0.50. Calcule el valor de ε para esta absorción.

15.13D Interpretación del espectro de UV-visible

Los valores de $\lambda_{máx}$ y ε de las moléculas conjugadas dependen de la naturaleza exacta del sistema conjugado y de sus sustituyentes. R. B. Woodward y L. F. Fieser desarrollaron un conjunto de correlaciones entre las estructuras moleculares y la absorción máxima, denominadas **reglas de Woodward-Fieser**. Estas reglas se resumen en el Apéndice 3. Sin embargo, en muchas ocasiones, se pueden utilizar simples generalizaciones para estimar de forma aproximada los valores de $\lambda_{máx}$ de los sistemas comunes. La Tabla 15.2 da valores de $\lambda_{máx}$ de varios tipos de alquenos aislados, dienos conjugados, trienos conjugados y un tetraeno conjugado.

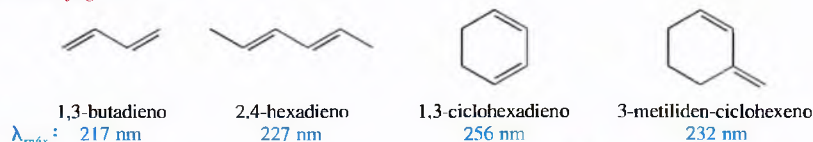
TABLA 15.2 Absorción ultravioleta máxima de algunas moléculas representativas

Aislado



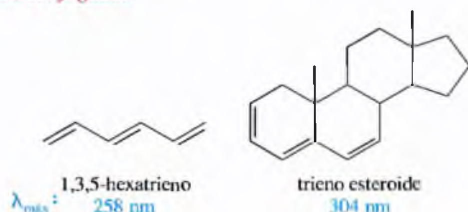
	etileno	ciclohexeno	1,4-hexadieno	
$\lambda_{máx}$:	171 nm	182 nm	180 nm	

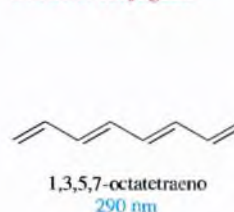
Dienos conjugados



	1,3-butadieno	2,4-hexadieno	1,3-ciclohexadieno	3-metiliden-ciclohexeno
$\lambda_{máx}$:	217 nm	227 nm	256 nm	232 nm

Trienos conjugados | *Tetraeno conjugado*





	1,3,5-hexatrieno	trieno esteroide	1,3,5,7-octatetraeno
$\lambda_{máx}$:	258 nm	304 nm	290 nm

Los ejemplos de la Tabla 15.2 muestran que la adición de otro doble enlace conjugado a un sistema conjugado aumenta la $\lambda_{máx}$. Si se observa el etileno (171 nm), el 1,3-butadieno (217 nm), el 1,3,5-hexatrieno (258 nm) y el 1,3,5,7-octatetraeno (290 nm), se puede comprobar que el valor de $\lambda_{máx}$ aumenta entre 30 y 40 nm cada vez que se añade un doble enlace al sistema conjugado. Los grupos alquilo también incrementan el valor de $\lambda_{máx}$ en unos 5 nm por cada grupo alquilo añadido. Por ejemplo, el 2,4-dimetil-1,3-pentadieno tiene el mismo sistema conjugado que el 1,3-butadieno, pero tiene tres grupos alquilo adicionales (señalados con un círculo, a continuación). Su absorción máxima se produce a 232 nm, longitud de onda 15 nm superior a la $\lambda_{máx}$ del 1,3-butadieno (217 nm).



1,3-butadieno
$\lambda_{máx} = 217$ nm

2,4-dimetil-1,3-pentadieno
grupos alquilo adicionales $\lambda_{máx} = 232$ nm

Diferencia estructural	*Efecto en $\lambda_{máx}$*
C=C conjugados adicionales	30-40 nm mayor
sustituyentes alquilo adicionales	aproximadamente 5 nm mayor

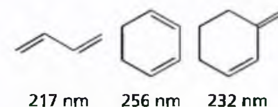
PROBLEMA RESUELTO 15.3

Coloque los siguientes dienos por orden creciente de $\lambda_{máx}$ (sus valores reales de absorción máxima son 185 nm, 235 nm, 273 nm y 300 nm).



SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Regla importante: un C=C conjugado adicional incrementa la $\lambda_{máx}$ entre 30 y 40 nm; un grupo alquilo adicional la incrementa en 5 nm aproximadamente. Datos básicos útiles.



SOLUCIÓN

$\lambda_{máx}$: 185 nm 235 nm 273 nm 300 nm

Estos compuestos son: un dieno aislado, dos dienos conjugados y un trieno conjugado. El dieno aislado tendrá el valor de $\lambda_{máx}$ (185 nm) más pequeño, próximo al del ciclohexeno (182 nm).

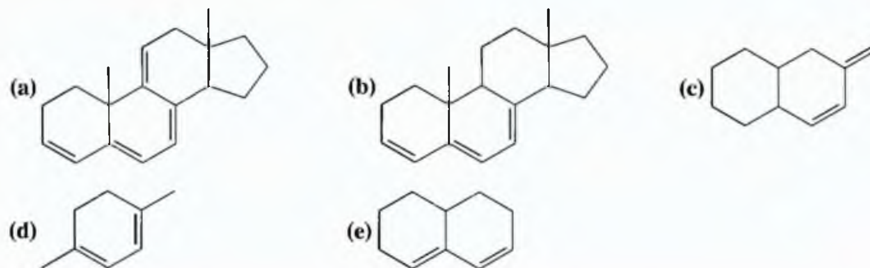
El segundo compuesto se parece al 3-metilenciclohexeno (232 nm) con un sustituyente alquilo adicional (rodeado de un círculo). Su absorción máxima sería alrededor de (232 + 5) nm y 235 nm sería su valor correcto.

El tercer compuesto se parece al 1,3-ciclohexadieno (256 nm) con un sustituyente alquilo adicional (rodeado de un círculo) que elevaría el valor de $\lambda_{máx}$, por lo que 273 nm sería su valor correcto.

El cuarto compuesto se parece al 1,3-metilciclohexeno (256 nm) pero con un doble enlace conjugado y un grupo alquilo adicionales (rodeados de un círculo). Se predice el valor de $\lambda_{máx}$ alrededor de 35 nm superior a la del 1,3-ciclohexadieno, por lo que 300 nm sería su valor correcto.

PROBLEMA 15.22

Utilizando los ejemplos de la Tabla 15.2 como guía, empareje cada una de las siguientes absorciones máximas en UV ($\lambda_{máx}$) con los correspondientes compuestos: (1) 232 nm; (2) 237 nm; (3) 273 nm; (4) 283 nm; (5) 313 nm; (6) 353 nm.



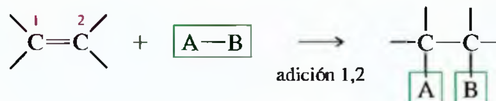
Glosario del Capítulo 15

Absorción molar, ε (coeficiente de extinción molar) Medida de la fuerza con la que un compuesto absorbe luz de una determinada longitud de onda. Viene definida por la *ley de Lambert-Beer*,

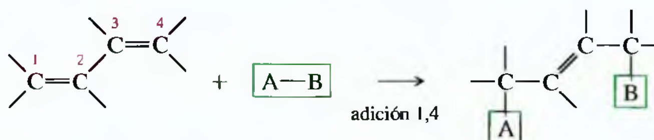
$$A = \log\left(\frac{I_r}{I_s}\right) = \varepsilon c l$$

donde A es la absorbancia, I_r y I_s son las cantidades de luz que pasan a través de los haces de referencia y de muestra, c es la concentración de muestra en moles/litro y l es la longitud que recorre la luz a través de la celda (paso óptico). (p. 669)

Adición 1,2 Adición en la que dos átomos o grupos se añaden a átomos adyacentes. (p. 645)

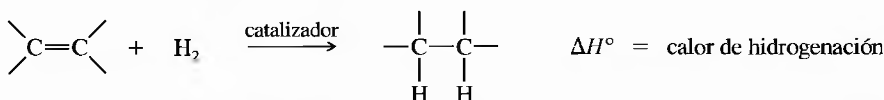


Adición 1,4 Adición en la que dos átomos o grupos se añaden a átomos que tienen una relación 1,4. (p. 645)

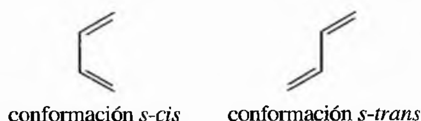


Aleno (cumuleno) Compuesto que contiene dobles enlaces carbono-carbono acumulados. (p. 639)

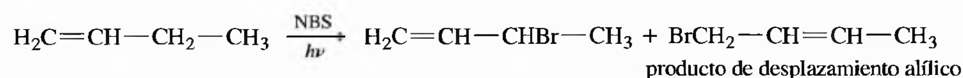
Calor de hidrogenación Entalpía de reacción que acompaña a la adición de hidrógeno a un mol de un compuesto insaturado. (p. 638)



Cicloadición Reacción de dos alquenos o polienos para dar lugar a un producto cíclico. Las cicloadiciones con frecuencia transcurren a través de interacciones concertadas de los electrones de dos moléculas insaturadas. (p. 663)
Conformación *s-cis* Conformación de un enlace sencillo, semejante a la conformación *cis*, en un dieno o polieno conjugado. (p. 643)
Conformación *s-trans* Conformación de un enlace sencillo, semejante a la conformación *trans*, en un dieno o polieno conjugado. (p. 643)



Conservación de la simetría de orbital Teoría de las reacciones pericíclicas que afirma que los OM de los reactivos han de fluir suavemente hacia los OM de los productos sin ningún cambio drástico en la simetría; es decir, ha de haber interacciones enlazantes que ayuden a estabilizar el estado de transición. (p. 663)
Control cinético La obtención de productos está determinada por la velocidad a la que se formen los diferentes productos. (p. 648)
Producto cinético: producto que se forma más rápidamente; producto mayoritario en un control cinético.
Control termodinámico (control de equilibrio) La distribución de productos está controlada por la estabilidad de los productos. El control termodinámico se produce cuando en la mezcla de reacción se puede establecer un equilibrio. (p. 648)
Producto termodinámico: producto más estable; producto mayoritario en un control termodinámico.
Desplazamiento alílico Isomerización de un doble enlace que se produce por la deslocalización de un intermedio alílico. (p. 649)



Dobles enlaces acumulados: dobles enlaces sucesivos, en los que no intervienen enlaces sencillos.
Dobles enlaces aislados: dobles enlaces separados por dos o más enlaces sencillos. Los dobles enlaces aislados reaccionan independientemente, como si estuvieran en un alqueno simple.
Dobles enlaces conjugados Dobles enlaces que alternan con enlaces sencillos, con interacción por solapamiento de los orbitales *p* en los enlaces pi. (p. 638)



Energía de resonancia Energía de estabilización extra proporcionada por la deslocalización, comparada con una estructura localizada. En los dienos y polienos, la energía de resonancia es la estabilidad extra que proporciona el sistema conjugado comparada con la energía de un compuesto que tiene el mismo número de enlaces dobles aislados. (p. 640)
Espectroscopía UV-visible Medida de la absorción de la luz ultravioleta y visible en función de la longitud de onda. La luz ultravioleta está formada por longitudes de onda desde aproximadamente 100 nm a 400 nm y la luz visible por longitudes de onda desde 400 nm (violeta) a 750 nm (rojo). (p. 666)
Grupo alilo Nombre común del grupo 2-propenilo, —CH_2—CH=CH_2. (p. 644)

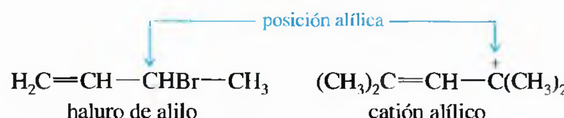
Haz de referencia Segundo haz del espectrómetro que pasa a través de la **celda de referencia** que sólo contiene el disolvente. Al **haz de muestra** se le compara con este haz, para compensar cualquier absorción debida a la celda o al disolvente. (p. 669)
HOMO Acrónimo de **orbital molecular ocupado más alto** (Highest Occupied Molecular Orbital). En un estado excitado fotoquímicamente, este orbital se representa como HOMO*. (p. 664)
LUMO Acrónimo de **orbital molecular desocupado más bajo** (Lowest Unoccupied Molecular Orbital). (p. 664)
Nodo región de un orbital molecular con densidad electrónica cero. (p. 642)
Orbital deslocalizado Orbital molecular que se forma por la combinación de tres o más orbitales atómicos. Cuando están llenos, estos orbitales extienden la densidad electrónica alrededor de todos los átomos implicados. (p. 641)
Orbitales moleculares (OM) Orbitales de una molécula, resultantes del solapamiento o combinación lineal de orbitales atómicos de dos o más átomos. Los orbitales moleculares pueden ser enlazantes, antienlazantes o no enlazantes. (p. 640)

Orbitales moleculares enlazantes: OM que tienen una energía más baja que la energía de los orbitales atómicos aislados de los que derivan. Los electrones de estos orbitales hacen que los átomos estén unidos.

Orbitales moleculares antienlazantes: OM que tienen una energía más alta que la energía de los orbitales atómicos aislados de los que derivan. Los electrones de estos orbitales hacen que los átomos tiendan a separarse.

Orbitales moleculares no enlazantes: OM que tienen la misma energía que la energía de los orbitales atómicos aislados de los que derivan. Los electrones de estos orbitales no afectan al enlace de los átomos. (p. 652)

Posición alílica Átomo de carbono próximo a un doble enlace carbono-carbono. Este término se utiliza para nombrar compuestos tales como un **haluro de alilo**, para referirse a intermedios reactivos como un **catión alílico**, un **radical alílico** o un **anión alílico**. (p. 644)

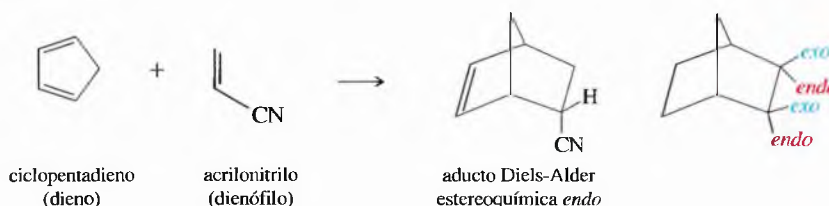


Reacción concertada Reacción en la que la ruptura y formación de enlaces se produce en el mismo paso. (p. 655)
Reacción de Diels-Alder Síntesis de anillos de seis miembros a partir de una **cicloadición [4 + 2]**. Esta notación significa que cuatro electrones pi de una molécula interaccionan con dos electrones pi de otra para formar un nuevo anillo. (p. 655)

Dienófilo: componente con dos electrones pi que reacciona con un dieno en la reacción de Diels-Alder.

Regla *endo*: preferencia estereoquímica de los sustituyentes pobres en electrones de un dienófilo para asumir posiciones *endo* en un producto bicíclico de Diels-Alder.

Solapamiento secundario: solapamiento de los orbitales *p* del grupo sustractor de electrones de un dienófilo con los de los átomos centrales (C2 y C3) del dieno. Este solapamiento ayuda a estabilizar el estado de transición. Con los dienos cíclicos, se favorece la formación de los productos *endo*. (p. 659)



Reacción pericíclica Reacción que transcurre a través de un estado de transición cíclico en el que se da una reorganización concertada de los electrones entre los orbitales que interaccionan dentro del sistema cíclico. Las cicloadiciones son una clase de reacciones pericíclicas. (p. 663)
Reglas de Woodward-Fieser Conjunto de reglas que relacionan los valores de $\lambda_{máx}$ en el espectro UV-visible con las estructuras de los sistemas conjugados. (p. 670 y Apéndice 3)

Pautas esenciales para resolver los problemas del Capítulo 15

1. Representar los orbitales moleculares del etileno, butadieno y del sistema alílico. Representar las configuraciones electrónicas del etileno, butadieno, y del catión, radical y anión alílico.
2. Reconocer las reacciones que están favorecidas debido a la estabilización por resonancia de los intermedios, como las reacciones radicalarias y las reacciones catiónicas. Desarrollar mecanismos para explicar el aumento de velocidad y los productos observados, representando las formas de resonancia de los intermedios estabilizados.
3. Predecir los productos de las reacciones de Diels-Alder, incluyendo la orientación de la cicloadición con reactivos asimétricos y la estereoquímica de los productos.
4. Predecir qué cicloadición será térmicamente permitida y cuál será fotoquímicamente permitida, a partir de los orbitales moleculares de los reactivos.
5. Utilizar los valores de $\lambda_{máx}$ del espectro UV-visible para estimar el número de sistemas conjugados y comparar los compuestos con estructuras similares.

Problemas

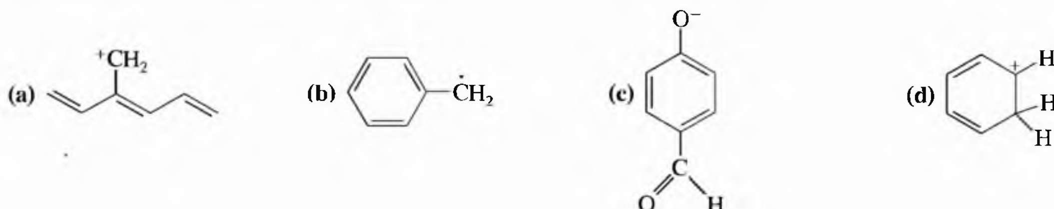
15.23 Defina brevemente cada uno de los siguientes términos y ponga un ejemplo.
(a) $\lambda_{máx}$ **(b)** absorción molar **(c)** alcohol alílico
(d) producto *endo* **(e)** dobles enlaces conjugados **(f)** dobles enlaces acumulados
(g) dobles enlaces aislados **(h)** aleno sustituido **(i)** orbital molecular
(j) OM antienlazante **(k)** radical alílico **(l)** conformación *s-trans*
(m) adición 1,2 **(n)** adición 1,4 **(o)** cicloadición
(p) control cinético de una reacción **(q)** reacción de Diels-Alder **(r)** control termodinámico
(s) dienófilo **(t)** reacción concertada **(u)** HOMO, HOMO* y LUMO
(v) reacción de simetría prohibida

15.24 Clasifique los siguientes dienos y polienos como aislados, conjugados, acumulados o alguna combinación de esta clasificación.
(a) 1,5-ciclooctadieno **(b)** 1,3-ciclooctadieno **(c)** 1,2-ciclodecadieno
(d) 1,3,6-ciclooctatrieno **(e)** 1,3,5-ciclohexatrieno (benceno)

15.25 Prediga los productos de las siguientes reacciones:
(a) bromuro de alilo + bromuro de ciclohexil magnesio **(b)** ciclopentadieno + HCl anhidro
(c) 2-metilpropeno + NBS, luz **(d)** 1-penteno + NBS, luz
(e) 1,3-butadieno + agua de bromo **(f)** 1,3,5-hexatrieno + bromo en CCl_4
(g) 1-(bromometil)-2-metilciclopenteno, calentado en metanol
(h) ciclopentadieno + acrilato de metilo, $CH_2{=}CH{-}COOCH_3$
(i) 1,3-ciclohexadieno + $CH_3OOC{-}C{\equiv}C{-}COOCH_3$

15.26 Explique cómo se podría utilizar la reacción de un haluro alílico con un reactivo de Grignard para sintetizar los siguientes hidrocarburos:
(a) 5-metil-1-hexeno **(b)** 2,5,5-trimetil-2-hepteno

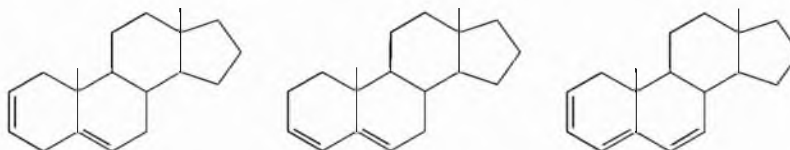
15.27 Represente las formas de resonancia más importantes de los siguientes cationes, anión y radical:



15.28 Se preparó una solución a partir de 0.0010 g de un esteroide desconocido (de masa molecular 255) en 100 ml de etanol. Parte de esta solución se colocó en una celda de 1 cm y se hizo el espectro UV. Se encontró que la solución tenía una $\lambda_{máx} = 235$ nm, con $A = 0.74$.

(a) Calcule el valor de absorción molar a 235 nm.

(b) ¿Cuál de los siguientes compuestos podría dar lugar a dicho espectro?

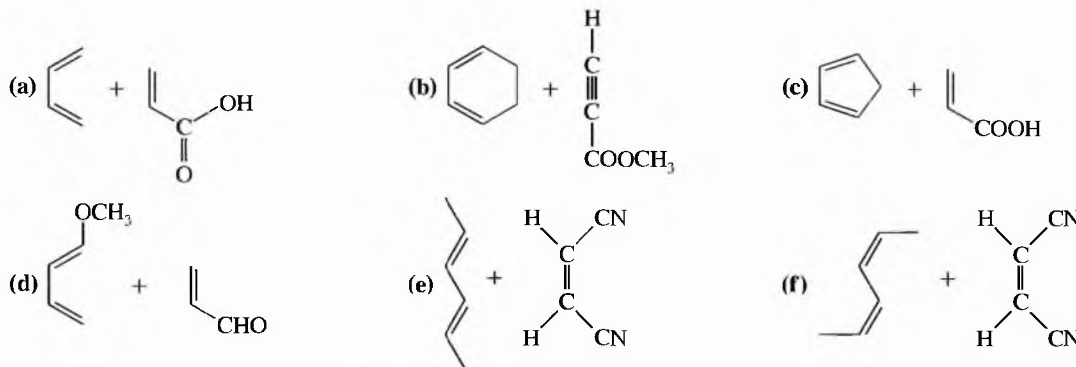


15.29 Cuando se añade *N*-bromosuccinimida a 1-hexeno y se ilumina con luz ultravioleta, se obtienen tres productos.

(a) Represente la estructura de estos tres productos.

(b) Proponga un mecanismo mediante el cual se formen estos productos.

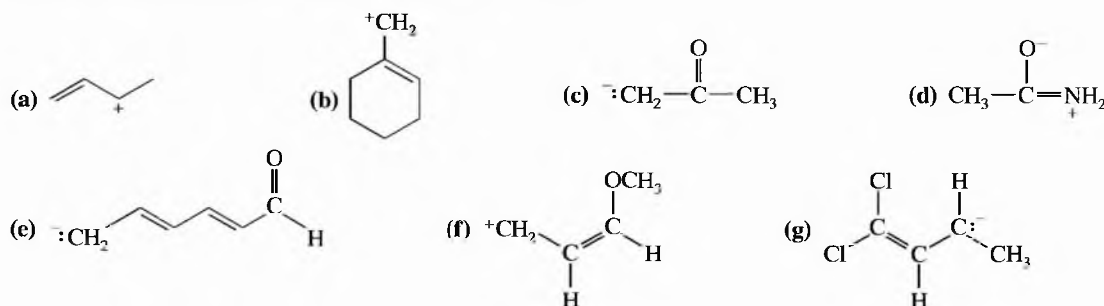
15.30 Prediga los productos de las siguientes reacciones de Diels-Alder. Incluya la estereoquímica cuando se precise.



15.31 Para cada una de las siguientes estructuras:

(1) Represente todas las estructuras de resonancia importantes.

(2) Evalúe la importancia de cada estructura de resonancia.



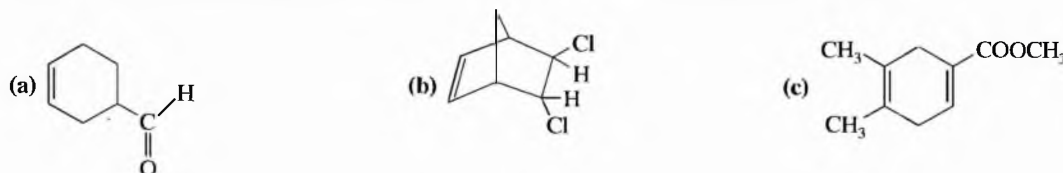
15.32 Un estudiante seguía un procedimiento para obtener 3-propil-1,4-ciclohexadieno. Durante el procedimiento, el profesor le llamó al despacho. Cuando el estudiante regresó a su lugar de trabajo, el producto se había calentado a una temperatura más alta de la recomendada. Aisló el producto, que dio la banda apropiada =C—H en el IR, pero la tensión C=C apareció aproximadamente a 1 630 cm^{-1}, el valor tendría que haber sido de 1 650 cm^{-1}. El espectro de masas mostró el valor correcto de masa molecular, pero el pico base estaba a $M = -29$, en lugar del valor esperado a $M = -43$.

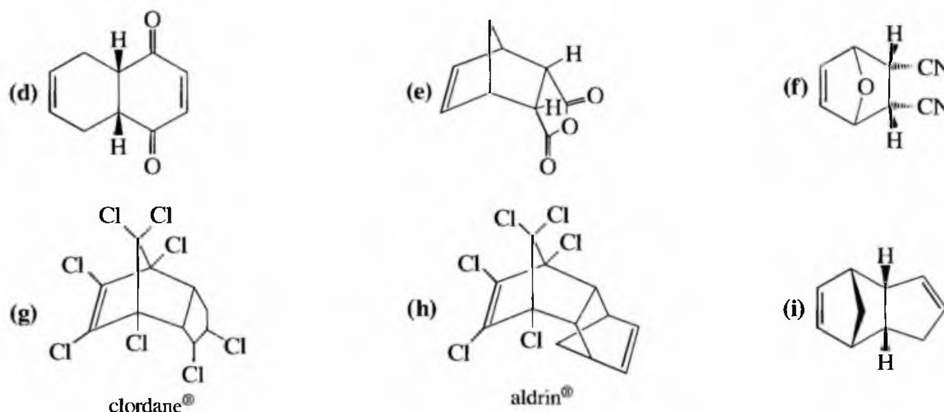
(a) ¿Tendría que haber recalibrado el IR o haber repetido el experimento, vigilando cuidadosamente la temperatura? ¿Qué sugiere la absorción a 1 630 cm^{-1}?

(b) Represente la estructura del producto deseado y proponga una estructura para el producto obtenido.

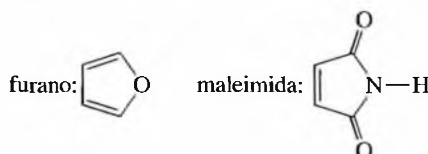
(c) Explique por qué se esperaba un pico base a $M = -43$ en el EM y explique por qué se obtiene un pico intenso a $M = -29$.

15.33 Explique a partir de qué reacciones de Diels-Alder se sintetizarían los siguientes compuestos:



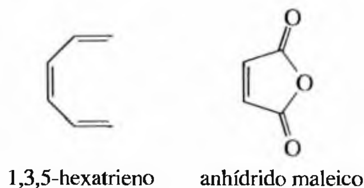


*15.34 El furano y la maleimida experimentan una reacción de Diels-Alder a 25°C, dando lugar al isómero *endo* del producto; sin embargo, cuando la reacción transcurre a 90°C, el producto mayoritario es el isómero *exo*. Un posterior estudio demuestra que el isómero *endo* se transforma en el isómero *exo* cuando se calienta a 90°C.



(a) Represente los isómeros *endo* y *exo* del aducto Diels-Alder del furano y la maleimida.
(b) ¿Qué isómero del producto se esperaría normalmente de esta reacción? Explique por qué este isómero generalmente está favorecido.
(c) Examine la respuesta de (b) y diga si esta respuesta se puede aplicar a una reacción que está cinéticamente controlada, termodinámicamente controlada o a ambas.
(d) Explique por qué el isómero *endo* predomina cuando la reacción transcurre a 25°C y por qué predomina el isómero *exo* a 90°C.

*15.35 **(a)** Dibuje los orbitales moleculares pi del 1,3,5-hexatrieno (Figura 15.25).
(b) Represente la configuración electrónica del estado fundamental del 1,3,5-hexatrieno.
(c) Formule el producto que se obtendrá a partir de la cicloadición [6 + 2] del 1,3,5-hexatrieno con anhídrido maleico.



1,3,5-hexatrieno   anhídrido maleico

(d) Demuestre que la cicloadición [6 + 2] del 1,3,5-hexatrieno con anhídrido maleico es térmicamente prohibida pero fotoquímicamente permitida.
(e) Represente el producto Diels-Alder que se formará cuando se caliente 1,3,5-hexatrieno con anhídrido maleico.

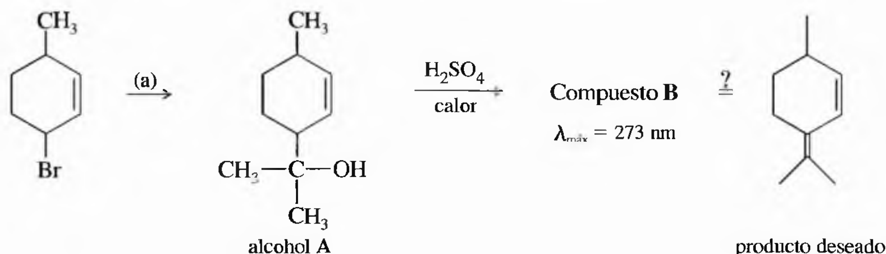
*15.36 El radical pentadienilo, $H_2C{=}CH{-}CH{=}CH{-}CH_2\cdot$, tiene su electrón impar deslocalizado sobre tres átomos de carbono.
(a) Utilice las formas de resonancia para indicar en qué tres átomos de carbono se puede encontrar el electrón impar.
(b) ¿Cuántos OM podrían existir en el radical pentadienilo?
(c) ¿Cuántos nodos hay en el OM del sistema pentadienilo de energía más baja?, ¿y en el de energía más alta?
(d) Represente los OM del sistema pentadienilo por orden de energía creciente.
(e) Diga cuántos electrones hay en cada OM del radical pentadienilo (en estado fundamental).
(f) Explique cómo los orbitales moleculares que se representan están de acuerdo y son coherentes con las formas resonantes que representan la deslocalización del electrón impar entre los tres átomos de carbono.
(g) Elimine el electrón de energía más alta del radical pentadienilo para obtener el catión pentadienilo. ¿Qué átomos de carbono comparten la carga positiva? ¿Está de acuerdo esta representación con la de resonancia?
(h) Añada un electrón al radical pentadienilo para obtener el anión pentadienilo. ¿Qué átomos de carbono comparten la carga negativa? ¿Está de acuerdo esta representación con la de resonancia?

***15.37** Un alumno estaba estudiando la síntesis de terpenos y quería obtener el compuesto que se indica a continuación. Primero transformó el 3-bromo-6-metilciclohexeno en el alcohol **A**. Calentó el alcohol **A** con ácido sulfúrico y, de la mezcla resultante, aisló y purificó uno de los componentes (compuesto **B**). El compuesto **B** tenía la fórmula molecular del compuesto deseado.

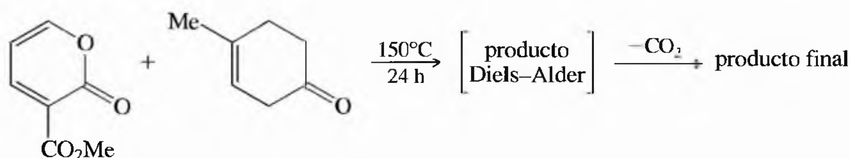
(a) Sugiera cómo se puede transformar el 3-bromo-6-metilciclohexeno en el alcohol A.

(b) El espectro UV del compuesto **B** muestra una $\lambda_{máx}$ a 273 nm. ¿El compuesto **B** es el producto esperado? En el caso de que no lo sea, sugiera una estructura para el compuesto **B** que sea coherente con este dato del UV.

(c) Proponga un mecanismo para la deshidratación del alcohol A al compuesto **B**.

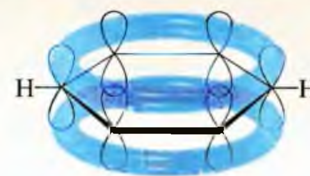


***15.38** Parte de una síntesis de E. J. Corey y David Walt (Universidad de Harvard) incluye una cicloadición de Diels-Alder de la siguiente pirona y ciclohexanona. La reacción inicial da lugar al producto *endo*, que pierde dióxido de carbono en una reacción de retro-Diels-Alder para generar un dieno con una estereoquímica y funcionalidad predecibles. Las espectroscopías de IR y UV del producto final indican que contiene un dieno conjugado con un éster y una cetona no conjugada. Determine la estructura del intermedio y del producto final, poniendo especial atención en la estereoquímica.



CAPÍTULO 16

Compuestos aromáticos



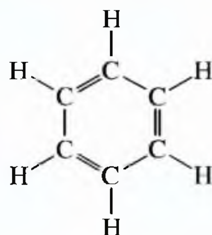
16.1 Introducción: el descubrimiento del benceno

En 1825, Michael Faraday aisló un compuesto puro, de punto de ebullición de 80°C, a partir de la mezcla aceitosa que se condensaba y separaba del gas del alumbrado, combustible de las farolas o lámparas de gas. El análisis elemental indicó que poseía una relación inusual hidrógeno-carbono de 1 : 1, lo que corresponde a una fórmula empírica CH. Faraday denominó a este compuesto «carburo de hidrógeno». Eilhard Mitscherlich sintetizó el mismo compuesto en 1834, calentando ácido benzoico, aislado de la resina de benzoína, en presencia de cal. Igual que Faraday, Mitscherlich encontró que la fórmula empírica era CH. También utilizó un medidor de densidades de vapor, determinando que la masa molecular era aproximadamente de 78, lo que corresponde a una fórmula molecular de C_6H_6. Al derivar este nuevo compuesto de la resina de benzoína, se le denominó bencína, y ahora se conoce como *benceno*.

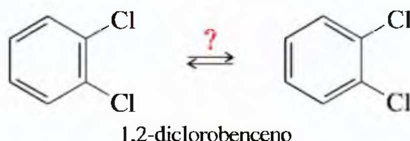
En el siglo XIX se descubrieron otros muchos compuestos que parecían estar relacionados con el benceno. Estos compuestos también tienen una relación hidrógeno-carbono baja, así como aromas agradables, y se pueden transformar en benceno o en compuestos relacionados con él. A este grupo de compuestos se les denominó **aromáticos** debido a su agradable olor. A los otros compuestos orgánicos, que carecían de estas propiedades, se les denominó **alifáticos**, «semejantes a las grasas». Cuando se investigó la estabilidad inusual de los compuestos aromáticos, el término «aromático» se empezó a aplicar a los compuestos que poseían esta estabilidad, independientemente de su olor.

16.2 Estructura y propiedades del benceno

Estructura de Kekulé En 1866, Friedrich Kekulé propuso una estructura cíclica para el benceno con tres dobles enlaces. Considerando que los múltiples enlaces se habían propuesto con muy poca anterioridad (1859), la estructura cíclica con enlaces dobles y sencillos alternándose fue considerada algo extraña.



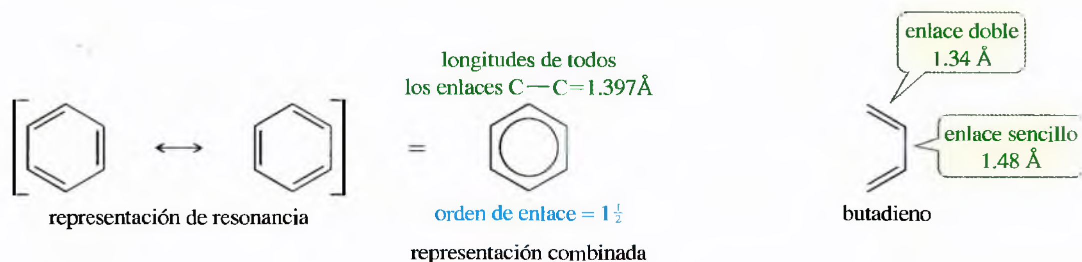
Sin embargo, la **estructura de Kekulé** tiene inconvenientes; por ejemplo, predice dos 1,2-diclorobencenos diferentes, pero sólo existe uno. Kekulé sugirió (incorrectamente) que había un equilibrio rápido que interconvertía los dos isómeros del 1,2-diclorobenceno.



1,2-diclorobenceno

Representación por resonancia La representación por resonancia del benceno es una extensión de la hipótesis de Kekulé. En una estructura de Kekulé, los enlaces sencillos C—C tendrían que ser más largos que los enlaces dobles. Los métodos espectroscópicos indican que el anillo de benceno es plano y que todos sus enlaces tienen la misma longitud (1.397 Å). Como el anillo es plano y todos los átomos están situados a la misma distancia, las dos estructuras de Kekulé sólo difieren en el posicionamiento de los electrones pi.

El benceno es un híbrido de resonancia de las dos estructuras de Kekulé. Esta representación implica que los electrones pi están deslocalizados, con un orden de enlace de $1\frac{1}{2}$ entre los átomos de carbono adyacentes. Las longitudes de los enlaces carbono-carbono del benceno son más cortas que las de los enlaces sencillos, y más largas que las de los dobles enlaces.



Esta representación de la deslocalización de los electrones por resonancia explica la mayoría de las propiedades estructurales del benceno y de sus derivados, los compuestos aromáticos *bencenoides*. Como los enlaces pi están deslocalizados en el anillo, con frecuencia, en lugar de representar los dobles enlaces, se inscribe un círculo en el hexágono. Esta representación ayuda a recordar que los enlaces dobles y sencillos no están localizados, y que *no* podemos considerar que existan dos isómeros para el benceno que sólo difieran en la posición de los dobles enlaces en el anillo; sin embargo, con frecuencia se utilizan estructuras de Kekulé en los mecanismos de las reacciones, para indicar el movimiento de los pares individuales de electrones.



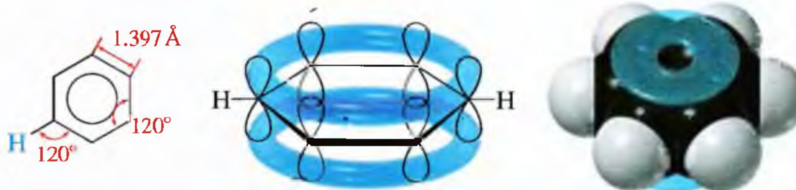
Fotografía de Friedrich August Kekulé von Stradoniz (1829-1896) en un sello belga.

PROBLEMA 16.1

Escriba las estructuras de Lewis de las representaciones de Kekulé del benceno y señale todos los electrones de valencia.

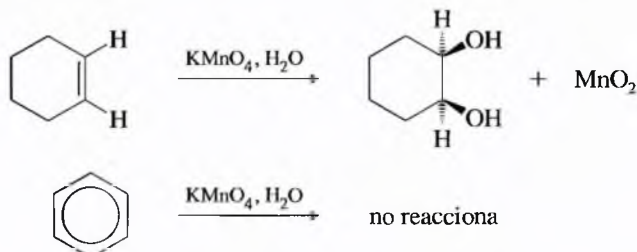
Basándonos en esta idea de la deslocalización de los enlaces por resonancia, podemos hacer una representación más real del benceno (Figura 16.1). El benceno es un anillo formado por seis átomos de carbono con hibridación sp^2, unidos cada uno de ellos a un átomo de hidrógeno. Todos los enlaces carbono-carbono tienen la misma longitud y todos los ángulos de enlace son de 120°. Cada átomo de carbono sp^2 tiene un orbital *p* sin hibridar, perpendicular al plano del anillo, y seis electrones que ocupan este círculo de orbitales *p*.

A partir de todo lo expuesto, un **compuesto aromático** se puede definir como un compuesto cíclico que contiene dobles enlaces conjugados y que tiene una energía de resonancia inusualmente elevada. Utilizando el benceno como ejemplo, se considerará cómo difieren los compuestos aromáticos de los alifáticos. A continuación se discutirá por qué una estructura aromática aporta una estabilidad extra y cómo se puede predecir la aromaticidad en algunos compuestos.



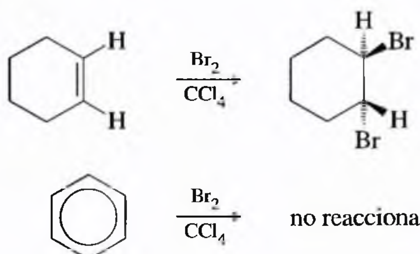
▶ Figura 16.1
El benceno es un anillo plano de átomos de carbono con hibridación sp^2, y con todos los orbitales *p* no hibridados alineados y solapados. El anillo de orbitales *p* contiene seis electrones. La longitud de todos los enlaces carbono-carbono es de 1.397 Å y todos los ángulos de enlace son de 120°.

Reacciones inusuales del benceno El benceno es mucho más estable de lo que se esperaría a partir de la representación de sus formas resonantes. Tanto la estructuras de Kekulé como la representación del híbrido de resonancia muestran que el benceno es un trieno conjugado cíclico. Se podría esperar que el benceno experimentara las reacciones características de los polienos. De hecho, estas reacciones no se dan en el benceno. Por ejemplo, un alqueno decolora el permanganato de potasio, dando lugar a un glicol (Sección 8.14). El color púrpura del permanganato desaparece y se forma un precipitado de dióxido de manganeso; sin embargo, cuando se añade permanganato al benceno no se produce esta reacción.



La exposición prolongada al benceno puede producir leucemia, caracterizada por la disminución del número de glóbulos rojos y por el aumento del número de glóbulos blancos. Los metabolitos del benceno pueden reaccionar con las proteínas y ADN de la médula, alterando la producción de glóbulos rojos y glóbulos blancos.

La mayoría de los alquenos decoloran las soluciones de bromo en tetracloruro de carbono (Sección 8.10); el color rojo del bromo desaparece a medida que el bromo se adiciona al doble enlace. Cuando el bromo se añade al benceno, no se produce reacción, el color rojo del bromo permanece.

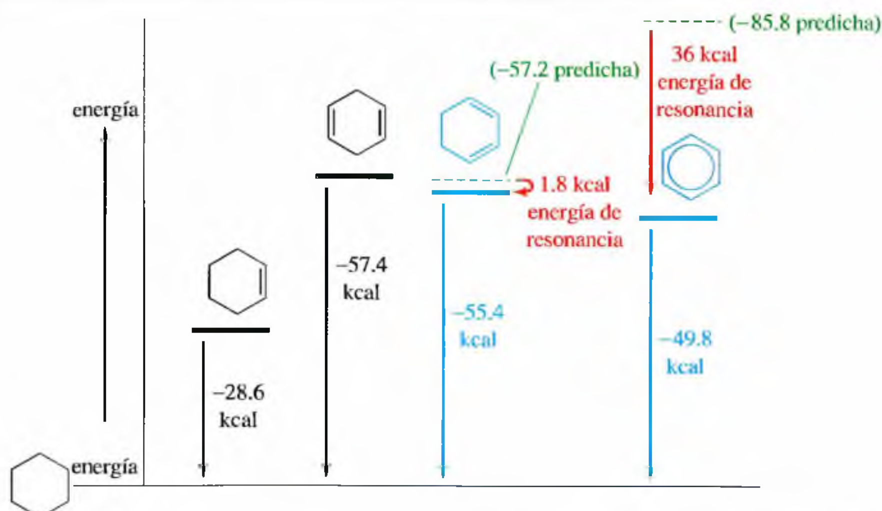


La adición de un catalizador como el bromuro de hierro (III) a una mezcla de bromo y benceno hace que el color del bromo desaparezca lentamente. Como subproducto se forma HBr gaseoso, pero no se produce la esperada *adición* de Br_2. El producto formado es debido a la *sustitución* de un átomo de hidrógeno por un átomo de bromo, permaneciendo los tres dobles enlaces.



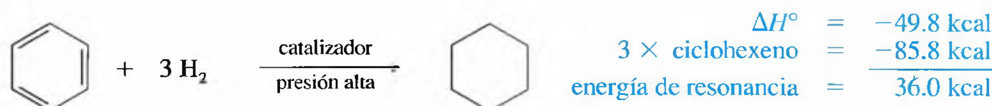
Estabilidad inusual del benceno La dificultad del benceno para experimentar las reacciones características de los alquenos indica que es una molécula muy estable. La comparación de los calores molares de hidrogenación da una idea cuantitativa de esta estabilidad. La Figura 16.2 muestra los calores de hidrogenación del benceno, ciclohexeno y ciclohexadieno hasta ciclohexano. Se utilizan los calores de hidrogenación, determinados experimentalmente, para calcular las energías de resonancia del 1,3-ciclohexadieno y del benceno, basándose en el siguiente razonamiento:

1. La hidrogenación del ciclohexeno es exotérmica, liberándose 28,6 kcal/mol (120 kJ/mol).
2. La hidrogenación del 1,4-ciclohexadieno es exotérmica, liberando 57.4 kcal/mol (240 kJ/mol), aproximadamente el doble que el calor de hidrogenación del ciclohexeno. La energía de resonancia de los dobles enlaces aislados en el 1,4-ciclohexadieno es aproximadamente de cero.

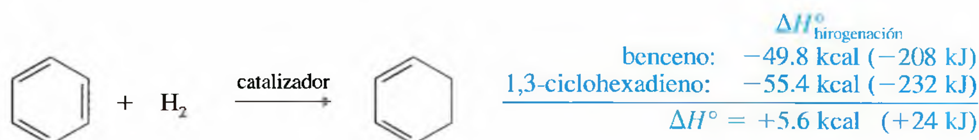


▶ **Figura 16.2**
Calores molares de hidrogenación y energías relativas del ciclohexeno, 1,4-ciclohexadieno, 1,3-ciclohexadieno y benceno. Las líneas de puntos representarían las energías predichas si cada doble enlace tuviera la misma energía que el doble enlace del ciclohexeno.

3. La hidrogenación del 1,3-ciclohexadieno es exotérmica en 55.4 kcal/mol (232 kJ/mol), aproximadamente 1.8 kcal (8 kJ) menos que el doble del valor para el ciclohexeno. La energía de resonancia de 1.8 kcal (8 kJ) es característica de un dieno conjugado.
4. La hidrogenación del benceno requiere una presión muy alta de hidrógeno y un catalizador más activo. Esta hidrogenación es exotérmica en 49.8 kcal/mol (208 kJ/mol), aproximadamente 36.0 kcal (152 kJ) menos que el triple del valor para el ciclohexeno.

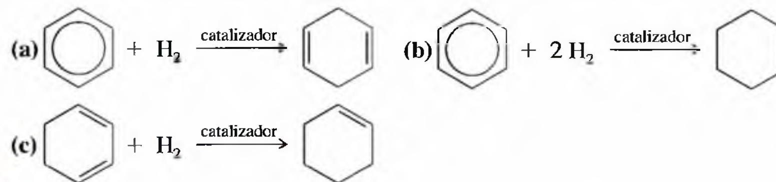


Este valor tan alto (36 kcal/mol o 152 kJ/mol) de energía de resonancia del benceno no se puede explicar solamente por la influencia de la conjugación. El calor de hidrogenación del benceno es más pequeño que el del 1,3-ciclohexadieno. La hidrogenación del *primer* doble enlace del benceno es endotérmica, la primera hidrogenación endotérmica que se ha visto hasta el momento. En la práctica, esta reacción es difícil de parar después de la adición de 1 mol de H_2, ya que el producto (1,3-ciclohexadieno) se hidrogena con más facilidad que el benceno. De todo lo expuesto se deduce que el anillo bencénico es excepcionalmente inerte.

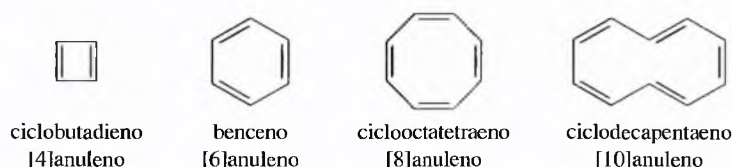


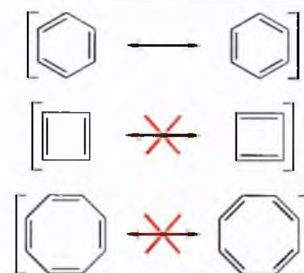
PROBLEMA 16.2

Utilizando la información de la Figura 16.2, calcule los valores de $\Delta H°$ de las siguientes reacciones:



Fallos de la estructura de resonancia Durante muchos años se ha asumido que la gran energía de resonancia del benceno se debe a que tiene dos estructuras de resonancia estables, idénticas. Se creía que otros hidrocarburos, con sistemas cíclicos análogos, con dobles enlaces conjugados, tendrían una estabilidad similar. A estos hidrocarburos cíclicos con dobles enlaces y enlaces sencillos alternados se les denomina **anulenos**. Por ejemplo, el benceno es un anuleno de seis miembros, por lo que también se le denomina [6]anuleno. El ciclobutadieno es el [4]anuleno, el ciclooctatetraeno es el [8]anuleno y así sucesivamente.



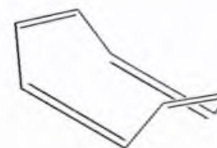


▲ **Figura 16.3**
El ciclobutadieno y el ciclooctatetraeno tienen enlaces sencillos y dobles alternados de forma similar al benceno. Se suponía, equivocadamente, que estos compuestos eran aromáticos.

Para que los dobles enlaces sean completamente conjugados, los anulenos han de ser planos, para que los orbitales p de los enlaces pi se puedan solapar. Cuando un anuleno es plano, se pueden representar las formas de resonancia de las estructuras de Kekulé de manera similar al benceno. La Figura 16.3 muestra las formas de resonancia, similares a las del benceno, del ciclobutadieno y del ciclooctatetraeno. A pesar de que estas estructuras de resonancia implican que el [4]anuleno y el [8]anuleno tendrían que ser muy estables (como el benceno), experimentalmente se ha demostrado que su estabilidad es mucho menor que la del benceno. Estos resultados indican que sólo mediante la resonancia no se puede explicar la gran estabilidad de los sistemas aromáticos.

El ciclobutadieno nunca se ha aislado y purificado. Experimenta una dimerización de Diels-Alder extremadamente rápida. Para evitar la reacción de Diels-Alder, el ciclobutadieno se prepara a bajas concentraciones (alta dilución) en fase gaseosa, o bien como moléculas individuales en una matriz de argón sólido, a muy bajas temperaturas. Éste no es el comportamiento que se espera de una molécula que tenga una gran estabilidad.

En 1911, Richard Willstätter sintetizó ciclooctatetraeno y encontró que reaccionaba como un polieno normal. Así, reacciona rápidamente con el bromo y sus dobles enlaces son oxidados por el permanganato. Esta evidencia indica que el ciclooctatetraeno es mucho menos estable que el benceno. De hecho, estudios estructurales han demostrado que el ciclooctatetraeno no es plano, sino que es mas estable en una conformación «tubular», en la que hay poco solapamiento entre los enlaces pi adyacentes.



conformación «tubular» del ciclooctatetraeno

PROBLEMA 16.3

(a) Represente las estructuras de resonancia del benceno, ciclobutadieno y ciclooctatetraeno, mostrando los átomos de carbono y de hidrógeno.
(b) Asumiendo que estas moléculas son planas, explique cómo se solapan los orbitales p de los átomos de carbono con hibridación sp^2, para formar anillos continuos por encima y por debajo del plano que forman los átomos de carbono.

PROBLEMA 16.4

Represente el producto de la dimerización de Diels-Alder del ciclobutadieno (esta reacción es similar a la dimerización del ciclopentadieno, discutida en la Sección 15.11).

La visualización del benceno como un híbrido de resonancia de dos estructuras de Kekulé no puede explicar por completo la estabilidad inusual del anillo aromático. Como se ha visto con otros sistemas conjugados, la teoría de orbitales moleculares proporciona la clave para entender la aromaticidad y predecir qué compuestos tendrán la estabilidad de un sistema aromático.

16.3 Los orbitales moleculares del benceno

El benceno está formado por un anillo plano de seis átomos de carbono con hibridación sp^2, de forma que cada átomo de carbono contiene un orbital *p* sin hibridar que se solapa con los orbitales *p* vecinos y paralelos, para formar seis orbitales moleculares, con lóbulos por encima y por debajo del plano que forman los átomos de carbono. En estos orbitales moleculares se alojan y comparten los seis electrones pi del benceno.

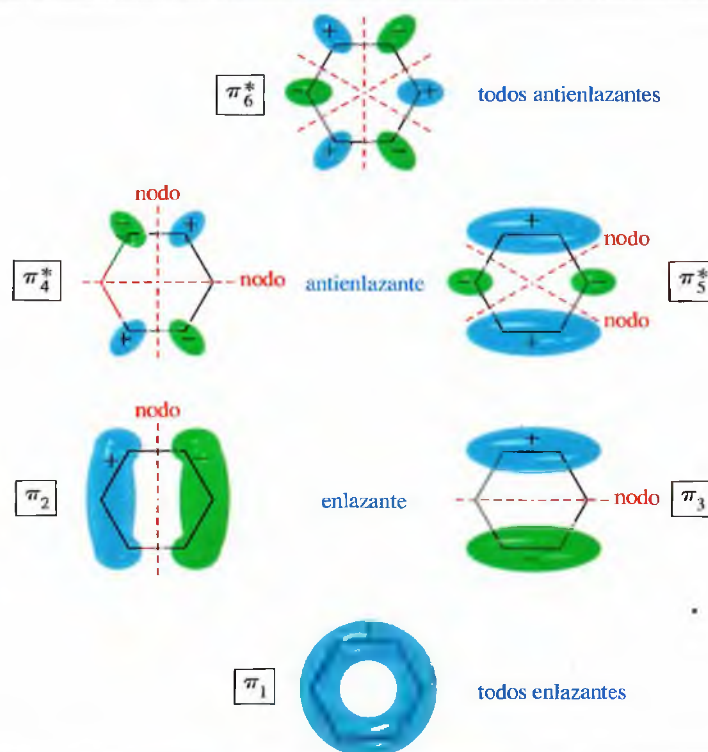
El orbital molecular de mínima energía corresponde al solapamiento de los seis orbitales *p* generando un orbital molecular multicéntrico, cíclico y de geometría toroidal en el que dos electrones pi están alojados y son compartidos por los seis átomos de carbono. Estos orbitales moleculares multicéntricos y cíclicos difieren de los orbitales moleculares multicéntricos lineales presentes en el 1,3-butadieno y en el sistema alilo. Para representar los orbitales moleculares del benceno, se han de seguir los siguientes principios:

SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

Estos principios, que se utilizan para representar los OM del benceno, son aplicables a la resolución de muchos problemas de OM.

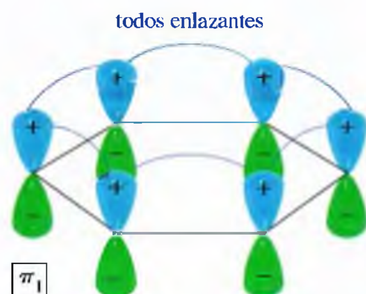
1. Hay seis orbitales atómicos *p* que se solapan para formar el sistema pi del benceno; por lo tanto, tienen que generarse seis orbitales moleculares.
2. El orbital molecular de menor energía es completamente enlazante, con solapamiento constructivo entre todos los pares de orbitales *p* adyacentes.
3. El número de nodos aumenta a medida que lo hace la energía de los OM.
4. Los OM se suelen dividir de forma equitativa en OM enlazantes y antienlazantes, aunque en algunos casos existe la posibilidad de que haya OM no enlazantes.

La Figura 16.4 muestra los seis orbitales π del benceno vistos desde arriba, indicando el signo del lóbulo superior de cada orbital *p*. El primer OM (π_1) es completamente enlazante, sin nodos; es muy bajo en energía debido a que tiene seis interacciones enlazantes y los electrones están deslocalizados sobre los seis átomos de carbono. Todos los lóbulos superiores de los orbitales *p* tienen el mismo signo, igual que en el caso de los

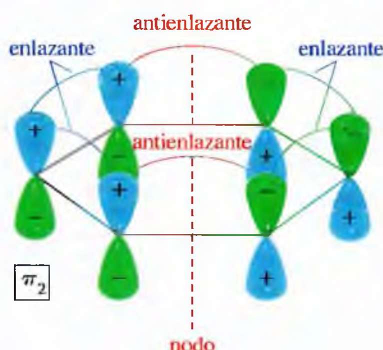


▶ **Figura 16.4**
Los seis orbitales moleculares π del benceno, vistos desde arriba. El número de planos nodales aumenta con la energía y hay dos OM degenerados en cada nivel intermedio de energía.

lóbulos inferiores. Los seis orbitales p se solapan para formar un anillo de densidad electrónica enlazante.



En un sistema cíclico de solapamiento de orbitales p, los niveles de energía intermedios están **degenerados** (poseen la misma energía), con dos orbitales moleculares en cada nivel de energía. Los orbitales π_1 y π_2 tienen un plano nodal, tal como se espera en el segundo nivel de energía.

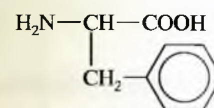


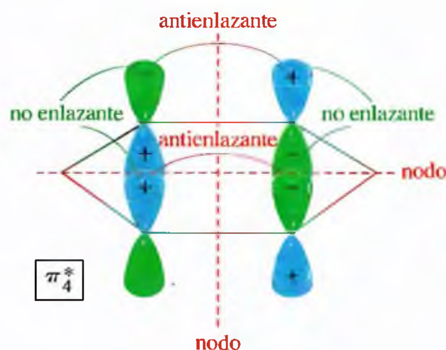


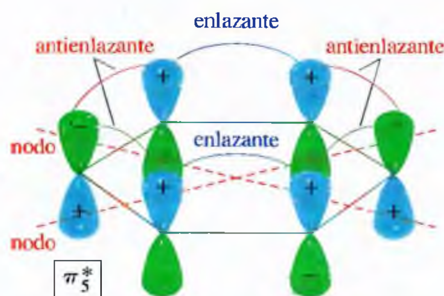
Se puede observar que π_2 tiene cuatro interacciones enlazantes y dos antienlazantes, lo que da lugar globalmente a dos interacciones enlazantes. De la misma manera, π_3 tiene dos interacciones enlazantes y cuatro no enlazantes, lo que hace un total de dos interacciones enlazantes. A pesar de que no se puede utilizar el número de interacciones enlazantes y antienlazantes como una medida cuantitativa de la energía de un orbital, está claro que π_2 y π_3 son OM enlazantes, pero no tan fuertes como π_1.

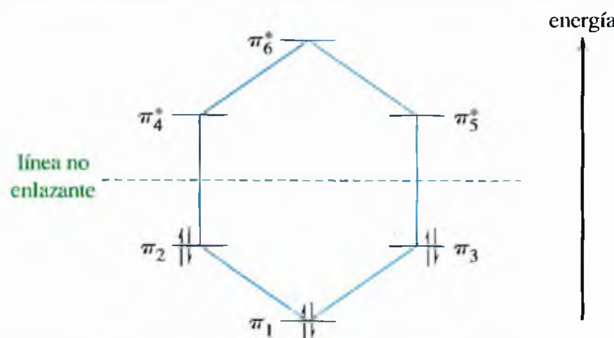
Los siguientes orbitales, π_4^* y π_5^* también están degenerados, con dos planos nodales cada uno. El orbital π_4^* tiene dos interacciones antienlazantes y cuatro no enlazantes, por lo que es un orbital antienlazante (*). Su compañero degenerado, π_5^*, tiene cuatro interacciones antienlazantes y dos enlazantes, que hacen un total de dos interacciones antienlazantes. Este par de OMs degenerados, π_4^* y π_5^*, son aproximadamente tan antienlazantes como π_2 y π_3 enlazantes.

Las personas y los animales no pueden sintetizar núcleos de benceno, componente clave del aminoácido fenilalanina, por lo que este aminoácido se debe ingerir a través de la dieta; sin embargo, las bacterias pueden sintetizar este anillo aromático y, por tanto, generar su propia fenilalanina. Se están investigando compuestos que inhiban la biosíntesis de fenilaianina por parte de las bacterias para utilizarlos como potenciales antibióticos.









▶ **Figura 16.5**
Diagrama de energía de los orbitales moleculares del benceno. Los seis electrones pi del benceno ocupan los tres orbitales enlazantes, dejando los orbitales antienlazantes vacantes.

Todos los orbitales antienlazantes π_6^* tienen tres planos nodales. Cada par de orbitales p adyacentes están desfasados e interaccionan destructivamente.

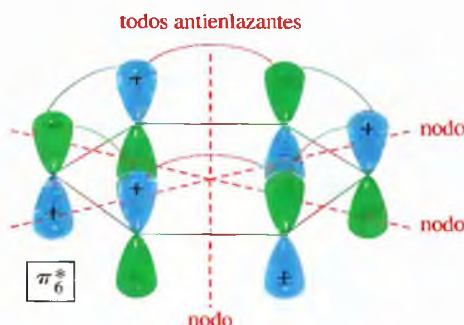


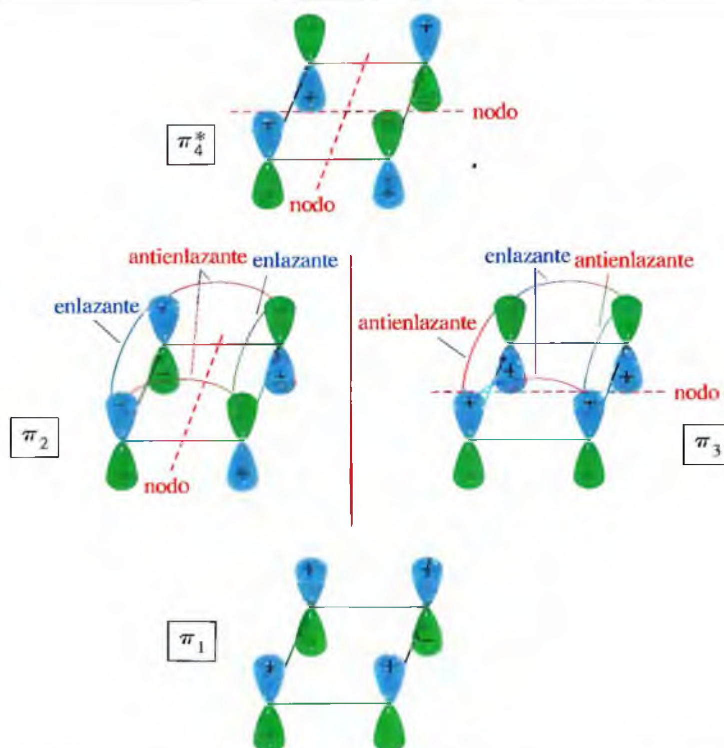
Diagrama de energía del benceno El diagrama de energía de los OM del benceno (Figura 16.5) indica que están simétricamente distribuidos por encima y por debajo de la línea no enlazante (energía de un orbital p aislado). Los orbitales totalmente enlazantes y totalmente antienlazantes (π_1 y π_6^*) son los que tienen energía más baja y más alta, respectivamente. Los orbitales enlazantes degenerados (π_2 y π_3) tienen una energía superior a la de π_1, pero todavía son enlazantes. El par de orbitales degenerados, π_4 y π_5 , son antienlazantes, aunque no tienen una energía tan alta como el orbital totalmente antienlazante π_6^*.

La estructura de Kekulé del benceno muestra tres enlaces pi, que representan la implicación de seis electrones (tres pares) en estos enlaces. Hay seis electrones que ocupan los tres OM enlazantes del sistema del benceno. Esta configuración electrónica explica la gran estabilidad del benceno. El primer OM, π_1, es totalmente enlazante y particularmente estable, el segundo, π_2, y el tercero, π_3 (degenerados), todavía son fuertemente enlazantes y estos tres OM enlazantes deslocalizan los seis electrones pi sobre los seis núcleos de carbono. Esta configuración, con todos los OM llenos (una «capa electrónica enlazante cíclica»), está energéticamente muy favorecida.

16.4 El ciclobutadieno según la teoría de orbitales moleculares

A pesar de que el ciclobutadieno se puede representar mediante estructuras de resonancia similares a las del benceno (Figura 16.3), los datos experimentales indican que el ciclobutadieno es inestable. Su inestabilidad se explica a partir de los orbitales moleculares (Figura 16.6). El anillo de ciclobutadieno está formado por cuatro átomos de carbono con hibridación sp^2, los cuatro orbitales p se solapan para formar cuatro orbitales moleculares. El OM de energía más baja es π_1, OM completamente enlazante, sin nodos.

Los dos orbitales siguientes, π_2 y π_3, están degenerados (con igual energía), teniendo cada uno de ellos un plano nodal situado simétricamente. Cada uno de estos OM tiene dos interacciones enlazantes y dos interacciones antienlazantes. El orden de enlace total es cero, por lo que estos dos OM son no enlazantes. El OM final, π_4^*, tiene dos planos nodales y es completamente antienlazante.

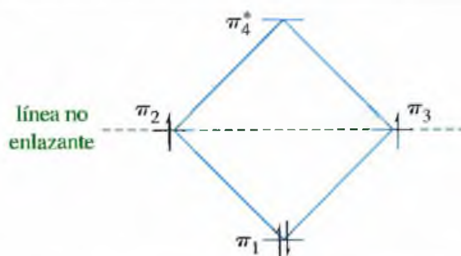


◀ **Figura 16.6**
Orbitales moleculares pi del ciclobutadieno. Hay cuatro OM: el orbital enlazante de energía más baja, el orbital antienlazante de energía más alta y dos orbitales no enlazantes degenerados.

La Figura 16.7 representa un diagrama de energía de los cuatro OM del ciclobutadieno. El OM de energía más baja (π_1) es fuertemente enlazante y el OM de energía más alta (π_4^*) es igualmente antienlazante. Los dos orbitales no enlazantes degenerados tienen una energía intermedia, a la altura de la línea no enlazante (energía de un orbital *p* aislado).

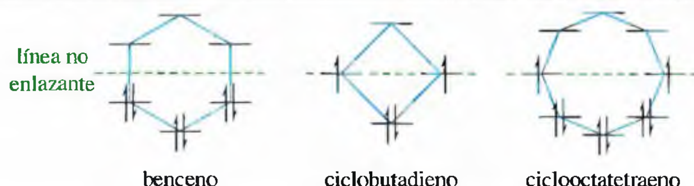
La estructura localizada del ciclobutadieno muestra dos dobles enlaces, lo que implica cuatro electrones. Dos electrones ocupan el orbital π_1, orbital de menor energía. Una vez que π_1 está lleno, hay dos orbitales disponibles de la misma energía para los dos electrones restantes. Si los dos electrones fueran al mismo orbital, tendrían espines apareados y compartirían la misma región del espacio. *Como los electrones se repelen entre sí, se requeriría menor energía si los electrones ocupasen orbitales degenerados, con espines desapareados. Este principio es otra aplicación de la regla de Hund* (Sección 1.2).

La configuración electrónica de la Figura 16.7 indica que el ciclobutadieno será inestable. Los electrones de mayor energía están en orbitales antienlazantes (π_2 y π_3), por lo que son muy reactivos. De acuerdo con la regla de Hund, el compuesto existe como un dirradical (dos electrones desapareados) en estado fundamental; por lo tanto, la teoría de orbitales moleculares predice con éxito la gran diferencia de estabilidad entre el benceno y el ciclobutadieno.



◀ **Figura 16.7**
El diagrama de energía electrónica del ciclobutadieno muestra que dos electrones pi están desapareados ocupando orbitales moleculares separados, no enlazantes.

▶ **Figura 16.8**
La regla del polígono predice que los diagramas de energía de los OM de estos anulenos se asemejan a las formas poligonales de los anulenos.



SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

La regla del polígono proporciona una manera rápida de representar una configuración electrónica. También es una forma de saber cómo se han de dibujar los orbitales moleculares y ver cuáles son enlazantes, antienlazantes y no enlazantes.

Regla del polígono Los modelos de los orbitales moleculares del benceno (Figura 16.5) y del ciclobutadieno (Figura 16.7) son similares a los modelos de otros anulenos: el OM de energía más baja es el único que no tiene nodos; a partir de aquí, los orbitales moleculares se suceden en pares degenerados (de igual energía) hasta que sólo queda un OM de energía más alta. En el benceno, el diagrama de energía se parece al hexágono del anillo bencénico. En el ciclobutadieno, se parece al anillo del ciclobutadieno con forma rómbica.

La **regla del polígono** dice que el diagrama de energía de orbitales moleculares de un sistema cíclico regular, completamente conjugado, tiene la misma forma poligonal que el compuesto, con un vértice (OM completamente enlazante) en la parte inferior. La «línea no enlazante», horizontal, pasa por el centro del polígono. La Figura 16.8 muestra cómo la regla del polígono predice los diagramas de energía del benceno, ciclobutadieno y ciclooctatetraeno. Los electrones pi van llenando los orbitales de acuerdo con el *principio de aufbau* (se llenan primero los orbitales de energía más baja) y la *regla de Hund*.

PROBLEMA 16.5

El diagrama de energía de los OM del ciclooctatetraeno (Figura 16.8), ¿representa una configuración estable o inestable? Razónelo.

16.5 Compuestos aromáticos, antiaromáticos y no aromáticos

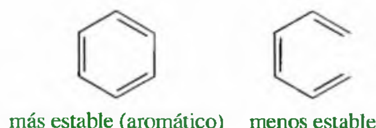
La definición dada para los compuestos aromáticos ha incluido a compuestos cíclicos que contienen dobles enlaces conjugados, con energías de resonancia inusualmente grandes. A partir de ahora, se tratarán de una manera más específica las propiedades que ha de tener un compuesto (o un ión) para que sea aromático.

Los compuestos aromáticos son aquellos que poseen las siguientes características:

1. Estructura cíclica, conteniendo enlaces pi conjugados.
2. Cada átomo del anillo tiene un orbital *p* no hibridado (los átomos del anillo generalmente tienen hibridación sp^2, ocasionalmente hibridación *sp*).
3. Los orbitales *p* no hibridados se solapan para formar un anillo continuo de orbitales paralelos. En la mayoría de los casos, la estructura ha de ser plana (o casi plana) para que se produzca un solapamiento efectivo.
4. La deslocalización de los electrones pi en el anillo debe *disminuir* la energía electrónica.

Un compuesto **antiaromático** es aquel que sigue las tres primeras características, pero la deslocalización de los electrones pi en el anillo *aumenta* la energía electrónica.

Las estructuras aromáticas son más estables que las de sus homólogos de cadena abierta; por ejemplo, el benceno es más estable que el 1,3,5-hexatrieno.

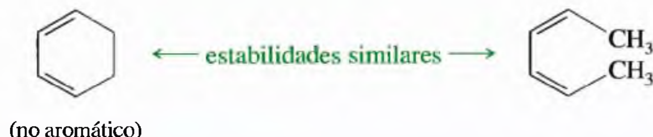


El ciclobutadieno sigue las tres primeras características de un anillo de deslocalización electrónica cíclica con solapamiento de orbitales p paralelos, pero la deslocalización de los electrones pi *incrementa* la energía electrónica. El ciclobutadieno es menos estable que su homólogo de cadena abierta (1,3-butadieno) y es antiaromático.



menos estable (antiaromático) más estable

Un compuesto cíclico que no tiene un anillo continuo formado por el solapamiento de orbitales p no puede ser ni aromático ni antiaromático, y se denomina **no aromático** o alifático. Su energía electrónica es similar a la de su homólogo de cadena abierta; por ejemplo, el 1,3-ciclohexadieno tiene prácticamente la misma estabilidad que el (Z,Z)-2,4-hexadieno.



(no aromático)

16.6 La regla de Hückel

Erich Hückel desarrolló una regla para predecir qué anulenos y compuestos relacionados son aromáticos y cuáles antiaromáticos. Para utilizar la regla de Hückel se ha de tener la seguridad de que el compuesto reúne las características de un sistema aromático o antiaromático.

Ha de existir un anillo con un sistema de orbitales p paralelos, susceptibles de solaparse, generalmente en una conformación plana.

Cuando se reúnen estas características, se aplica la **regla de Hückel**:

Regla de Hückel: si el número de electrones pi en el sistema cíclico es:

($4N + 2$), el sistema es aromático;
$4N$, el sistema es antiaromático,

donde N es un número natural (entero positivo).

Los sistemas aromáticos comunes tienen 2, 6 y 10 electrones pi, para $N = 0$, 1 y 2. Los sistemas antiaromáticos pueden tener 4, 8 o 12 electrones pi, para $N = 1$, 2 o 3.

El benceno es [6]anuleno, cíclico, con un anillo continuo de orbitales p solapados. Tiene seis electrones pi (tres dobles enlaces en la estructura clásica), por lo que es un sistema ($4N + 2$), donde $N = 1$. La regla de Hückel predice que el benceno es aromático.

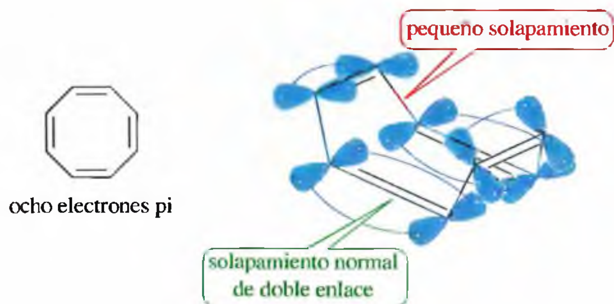
Igual que el benceno, el ciclobutadieno ([4]anuleno) tiene un anillo con orbitales p paralelos susceptibles de solaparse, pero tiene cuatro electrones pi (dos dobles enlaces en la estructura clásica). La regla de Hückel predice que el ciclobutadieno es antiaromático.

El ciclooctatetraeno ([8]anuleno) tiene ocho electrones pi (cuatro dobles enlaces en la estructura clásica). Es un sistema $4N$, donde $N = 2$. Si se le aplicara la regla de Hückel, sería antiaromático. Sin embargo, el ciclooctatetraeno es un hidrocarburo estable con un punto de ebullición de 152°C. No tiene la reactividad alta que se asocia a la antiaromaticidad, pero tampoco es aromático. Sus reacciones son las reacciones características de los alquenos.

Al aplicar la regla de Hückel, el ciclooctatetraeno sería antiaromático, pero la conjugación de sus dobles enlaces hace la molécula energéticamente desfavorable. Hay que recordar que la regla de Hückel *sólo* se aplica a los compuestos si hay un anillo continuo de solapamiento de orbitales p, generalmente en sistemas planos. El ciclooctatetraeno es más flexible que el ciclobutadieno y adquiere una conformación «tubular», no plana, que impide la mayor parte de los solapamientos entre los enlaces pi adyacentes; por lo tanto, no se puede aplicar la regla de Hückel.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

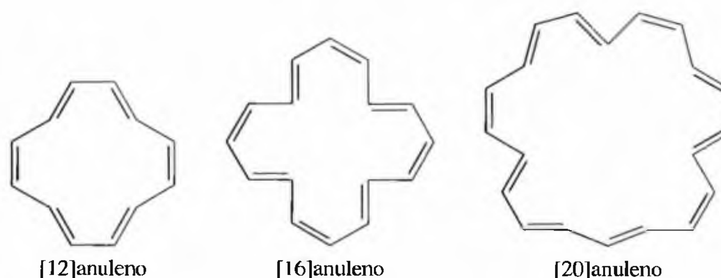
La regla de Hückel se utiliza para determinar la aromaticidad y la antiaromaticidad. Se requiere un anillo plano, con orbitales p, paralelos, susceptibles de solaparse, para que la regla de Hückel se pueda aplicar. En caso contrario, el sistema es no aromático.



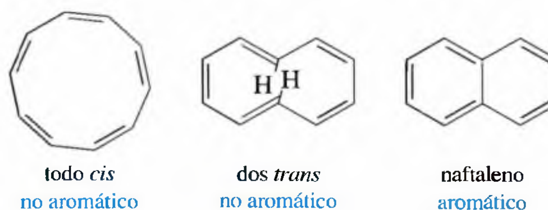
PROBLEMA 16.6

Construya un modelo para el ciclooctatetraeno en la conformación de tubo. Dibuje esta conformación y estime el ángulo entre los orbitales *p* de los enlaces pi adyacentes.

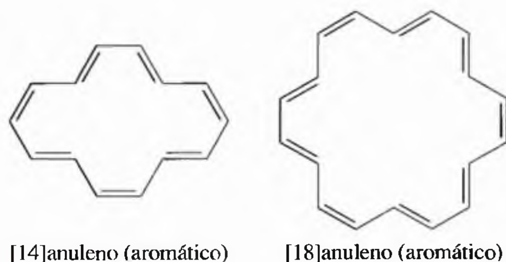
Anulenos con anillos de un número de átomos de carbono elevado Igual que en el ciclooctatetraeno, los anulenos de mayor número de átomos de carbono con un sistema $4N$ no presentan antiaromaticidad, debido a que tienen flexibilidad para adoptar conformaciones no planas. A pesar de que el [12]anuleno, el [16]anuleno y el [20]anuleno son sistemas $4N$ (con $N = 3$, 4 y 5, respectivamente), todos ellos reaccionan como polienos parcialmente conjugados.



La aromaticidad en los anulenos superiores $4N + 2$ depende de si la molécula puede adoptar la conformación plana necesaria. En el [10]anuleno todo *cis*, la conformación plana requiere una excesiva cantidad de tensión angular. El [10]anuleno isómero con dos dobles enlaces *trans* tampoco puede adoptar una conformación plana, debido a la interferencia entre dos átomos de hidrógeno. Ninguno de estos [10]anuleno isómeros es aromático, a pesar de que tienen $(4N + 2)$ electrones pi, con $N = 2$. Si los dos átomos de hidrógeno que interfieren en el isómero parcialmente *trans* se eliminasen, la molécula podría ser plana. Cuando estos átomos de hidrógeno se sustituyen por un enlace, el compuesto aromático resultante es el naftaleno.

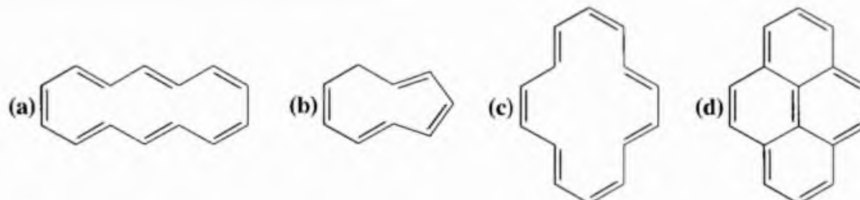


Algunos de los anulenos superiores con $(4N + 2)$ electrones pi pueden adquirir conformaciones planas; por ejemplo, el [14]anuleno y el [18]anuleno tienen propiedades aromáticas.



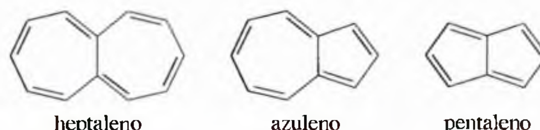
PROBLEMA 16.7

Clasifique los siguientes compuestos como aromáticos, antiaromáticos o no aromáticos:



PROBLEMA 16.8

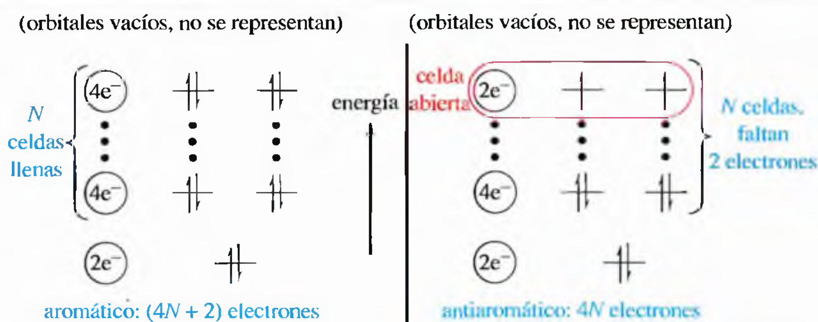
Uno de los siguientes compuestos es mucho más estable que los otros dos. Clasifique cada uno de ellos como aromático, antiaromático o no aromático.



16.7 Derivación de la regla de Hückel de la teoría de orbitales moleculares

El benceno es aromático y satisface la regla de Hückel porque tiene una capa de valencia con tres OM enlazantes, uno de baja energía π_1 y dos de mayor energía, π_2 y π_3, degenerados y llenos con electrones apareados. Por el contrario, el ciclobutadieno tiene un nivel incompleto de electrones. Hay dos orbitales semillenos que pueden aceptar o ceder electrones. Para aplicar la regla de Hückel, se ha de ver en qué condiciones se realiza el llenado de los orbitales.

Recordando el modelo de los OM de un sistema conjugado cíclico, hay un orbital completamente enlazante, OM de menor energía, seguido de pares de OM enlazantes degenerados. No hay necesidad de tener en cuenta los OM antienlazantes, ya que están vacíos en el estado fundamental. El OM de menor energía siempre está lleno (con dos electrones apareados) y cada nivel adicional consta de dos OM degenerados, por lo que se requiere cuatro electrones para llenar dicho nivel. La Figura 16.9 muestra este modelo de distribución de dos electrones para el orbital de menor energía y cuatro electrones para cada celda adicional.



◀ **Figura 16.9**
En un sistema cíclico conjugado, el OM de menor energía está lleno con dos electrones. Los niveles enlazantes, superiores en energía, constan de dos OM degenerados, capaces de albergar cuatro electrones pi (dos pares). Si una molécula tiene $(4N + 2)$ electrones pi, tendrá dicho nivel lleno. Si tiene $4N$ electrones, tendrá dos electrones desapareados uno en cada orbital degenerado.

Una molécula tiene una capa de valencia con orbitales llenos si posee dos electrones en el orbital de menor energía, π_1, más $4N$ electrones, donde N es el número de pares de orbitales enlazantes degenerados llenos (que ocupan N niveles de energía por encima de π_1). El número total de electrones pi en este caso es $(4N + 2)$. Si el sistema tiene un total de $4N$ electrones pi tendrá, entonces, dos electrones menos que en el caso anterior para llenar los N pares de orbitales degenerados[1]. Sólo habrá dos electrones en el par de orbitales degenerados que ocupen la posición o nivel N, es decir, existirá un nivel semilleno y la regla de Hund predice que estos electrones estarán desapareados (formando un dirradical).

PROBLEMA 16.9

(a) Utilice la regla del polígono para representar el diagrama de energía (como en las Figuras 16.5 y 16.7) de los OM de un sistema de ciclooctatetraeno plano.

(b) Coloque los ocho electrones pi del ciclooctatetraeno. Esta configuración electrónica, ¿es aromática o antiaromática?

(c) Haga representaciones pictográficas (como las de las Figuras 16.4 y 16.6) de los tres OM enlazantes y los dos OM no enlazantes del ciclooctatetraeno. Los OM antienlazantes son difíciles de representar, excepto el OM totalmente antienlazante.

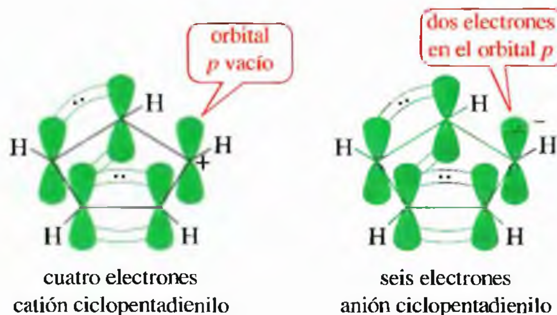


16.8 Iones aromáticos

Hasta ahora, se ha estudiado la aromaticidad utilizando anulenos como ejemplo. Los anulenos son moléculas neutras que tienen un número par de átomos de carbono con enlaces dobles y sencillos alternados. La regla de Hückel también se aplica a sistemas con un número impar de átomos de carbono, y que tienen carga positiva o negativa. A continuación se considerarán algunos iones aromáticos comunes y sus homólogos antiaromáticos.

16.8A Iones del ciclopentadienilo

Se puede representar un anillo de cinco miembros en el que los átomos de carbono tienen hibridación sp^2 y todos los orbitales p no hibridados se alinean paralelamente para solaparse y formar OM multicéntricos, con deslocalización electrónica cíclica. Si el sistema poseyera cinco electrones pi sería un radical, ya que con un número impar de electrones, habría uno desapareado. Este sistema sería neutro y no aromático. Con cuatro electrones pi, estaríamos ante un carbocatión y la regla de Hückel predice que este sistema será antiaromático. Con seis electrones pi (un carbanión), la regla de Hückel predice que el sistema será aromático.



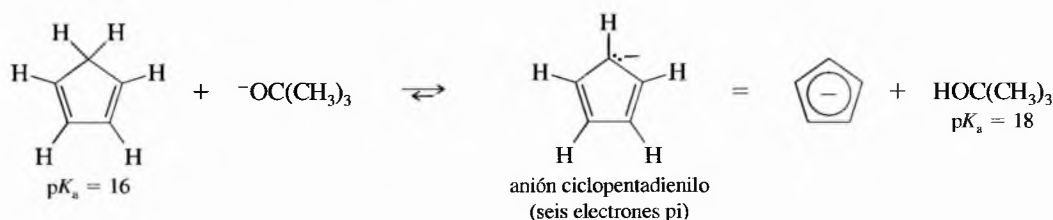
cuatro electrones
catión ciclopentadienilo

seis electrones
anión ciclopentadienilo

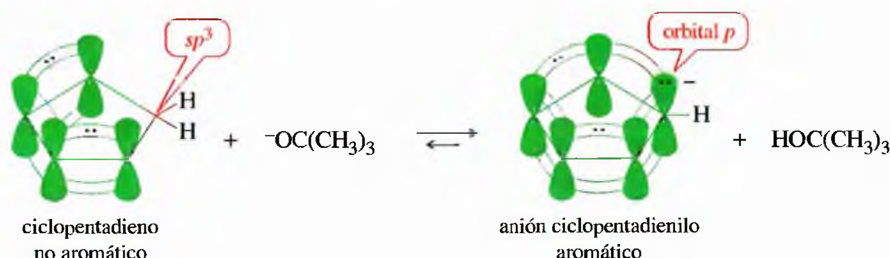
Como el anión ciclopentadienilo (seis electrones pi) es aromático, es inusualmente estable comparado con otros carbaniones. Se puede formar abstrayendo un protón del ciclopentadieno, que es inusualmente ácido comparado con un alqueno. El ciclopentadieno

[1] *Nota de los traductores:* por tanto, deberán distribuirse ($4N$-2) electrones en N pares de orbitales degenerados, ya que dos electrones se alojan en π_1.

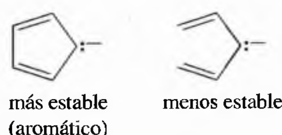
tiene un pK_a de 16, comparado con un pK_a de 46 para el ciclohexeno. De hecho, el ciclopentadieno es casi tan ácido como el agua y más ácido que muchos alcoholes. Se ioniza por completo con *terc*-butóxido de potasio:



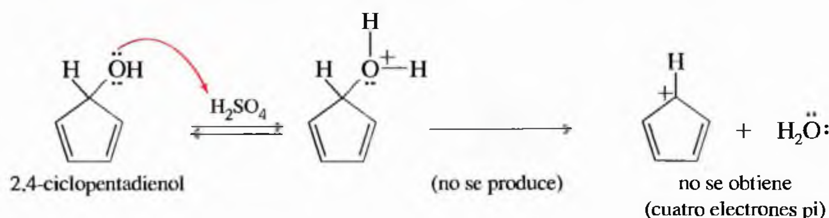
La mayor acidez del ciclopentadieno se debe a que la pérdida de un protón transforma el dieno no aromático en un anión ciclopentadienilo aromático. El ciclopentadieno contiene un átomo de carbono con hibridación sp^3 (—CH_2—) carente de un orbital *p* no hibridado, susceptible de solaparse, por lo que no puede darse una deslocalización electrónica cíclica. La desprotonación del grupo —CH_2— hace que un orbital esté ocupado por un par de electrones y que el átomo de carbono que lo soporta pueda rehibridarse a sp^2, manteniendo un orbital *p* no hibridado que alojará los dos electrones del anión. A partir de esta situación se puede apreciar cómo los cinco orbitales *p* paralelos pueden solaparse formando orbitales moleculares multicéntricos cíclicos en los cuales se pueden deslocalizar los 6 electrones pi (dos electrones procedentes del carbono desprotonado y los cuatro electrones de los dos dobles enlaces originales).



Cuando se dice que el anión ciclopentadienilo es aromático, esto no necesariamente implica que sea tan estable como el benceno. Al ser un carbanión, el anión ciclopentadienilo reacciona rápidamente con los electrófilos. Como este ión es aromático, es más estable que los correspondientes iones de cadena abierta.

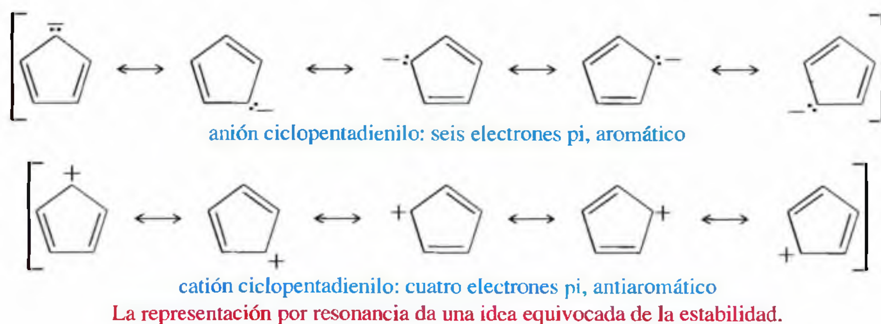


La regla de Hückel predice que el catión ciclopentadienilo, con cuatro electrones pi, es antiaromático. De acuerdo con esta predicción, el catión ciclopentadienilo no se forma fácilmente. El 2,4-ciclopentadienol no pierde agua (para dar lugar al catión ciclopentadienilo), incluso en presencia de ácido sulfúrico concentrado. El catión antiaromático es muy inestable.



Si se utiliza una aproximación a la resonancia, se podría esperar que los dos iones ciclopentadienilo fuesen inesperadamente estables. A continuación se representan estructuras de resonancia que distribuyen la carga negativa del anión y la positiva del catión alrededor de los cinco átomos de carbono del anillo. En sistemas cíclicos conjugados de

este estilo, la aproximación por resonancia no es un buen indicador de estabilidad. La regla de Hückel, basada en la teoría de orbitales moleculares, predice mucho mejor la estabilidad para este tipo de sistemas aromáticos y antiaromáticos.



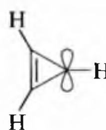
anión ciclopentadienilo: seis electrones pi, aromático

catión ciclopentadienilo: cuatro electrones pi, antiaromático

La representación por resonancia da una idea equivocada de la estabilidad.

PROBLEMA 16.10

(a) Represente los orbitales moleculares del ciclopropenilo.



(Como hay tres orbitales *p*, tiene que haber tres OM: un OM completamente enlazante y un par de OM degenerados.)

(b) Represente un diagrama de energía para los OM del ciclopropenilo (puede ser útil la regla del polígono). Nombre cada OM como enlazante, antienlazante o no enlazante, y añada la línea no enlazante (ha de encontrarse en el medio de los OM).

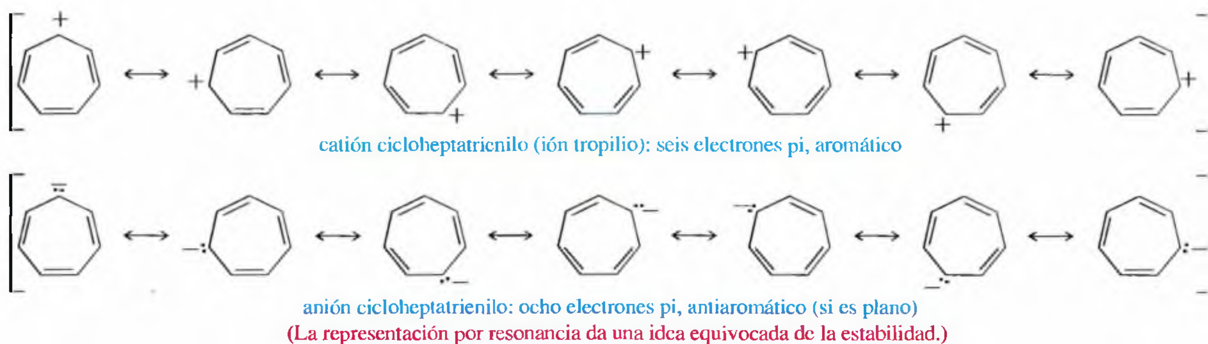
(c) Complete el diagrama añadiendo los electrones, para mostrar la configuración del catión ciclopropenilo y del anión ciclopropenilo. ¿Cuál es aromático y cuál antiaromático?

PROBLEMA 16.11*

Repita el Problema 16.10 para los iones ciclopentadienilo. Represente un OM completamente enlazante, a continuación un par de OM degenerados y, finalmente, otro par de OM degenerados. Dibuje el diagrama de energía, complételo con los electrones y determine las configuraciones electrónicas del catión y del anión ciclopentadienilo.

16.8B Iones del cicloheptatrienilo

Lo mismo que para el caso de un anillo de cinco miembros, se puede imaginar un anillo plano de siete miembros con siete orbitales *p* alineados en paralelo. El catión tiene seis electrones pi y el anión tiene ocho electrones pi. Una vez más, se puede representar las formas de resonancia que deslocalicen la carga positiva del catión o la carga negativa del anión sobre los siete átomos del anillo. Por otra parte, se sabe que el sistema de seis electrones es aromático y el sistema de ocho electrones antiaromático (si es plano).

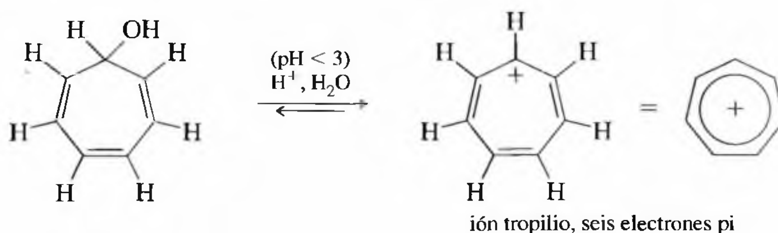


catión cicloheptatrienilo (ión tropilio): seis electrones pi, aromático

anión cicloheptatrienilo: ocho electrones pi, antiaromático (si es plano)

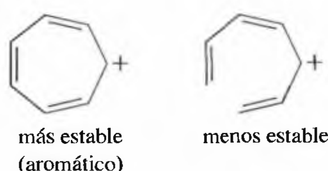
(La representación por resonancia da una idea equivocada de la estabilidad.)

El catión cicloheptatrienilo se forma fácilmente tratando el correspondiente alcohol con ácido sulfúrico diluido (5×10^{-3} M). Éste es el primer ejemplo de un catión hidrocarbonado que es estable en solución acuosa.



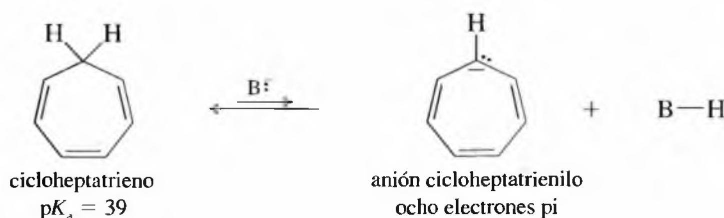
ión tropilio, seis electrones pi

El catión cicloheptatrienilo se conoce como **ión tropilio**. Este ión aromático es mucho menos reactivo que la mayoría de los carbocationes. Se pueden aislar algunas sales de tropilio y almacenarlas durante meses sin que se descompongan. No obstante, el ión tropilio no es tan estable como el benceno. Su aromaticidad es la responsable de que el ión cíclico sea más estable que el ión correspondiente de cadena abierta.



más estable (aromático) menos estable

A pesar de que el ión tropilio se forma fácilmente, el anión correspondiente es difícil que se forme debido a su antiaromaticidad. El cicloheptatrieno ($pK_a = 39$) es algo más ácido que el propeno ($pK_a = 43$), y el anión es muy reactivo. Este resultado está de acuerdo con la predicción de la regla de Hückel de que el anión cicloheptatrienilo es antiaromático.



cicloheptatrieno $pK_a = 39$ anión cicloheptatrienilo ocho electrones pi

16.8C Dianión ciclooctatetraeno

Se ha visto que la estabilización aromática da lugar a aniones hidrocarbonados estables, como el anión ciclopentadienilo. Los dianiones de los hidrocarburos son raros y generalmente es más difícil que se formen; sin embargo, el ciclooctatetraeno reacciona con potasio metálico y se obtiene un dianión aromático.



diez electrones pi

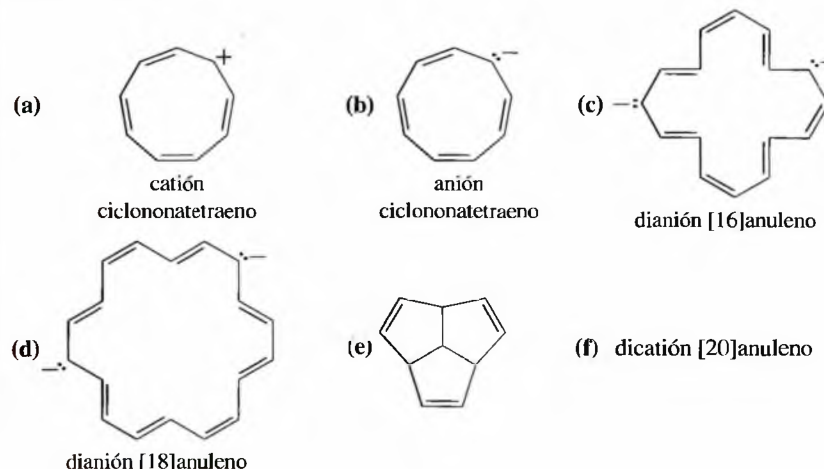
El dianión ciclooctatetraeno tiene una estructura octogonal regular, plana, con longitudes de enlace C—C de 1.40 Å, próximas a las longitudes de enlace del benceno, de 1.39 Å. El ciclooctatetraeno tiene ocho electrones pi, por lo que el dianión tiene diez: $(4N + 2)$, con $N = 2$. El dianión ciclooctatetraeno se obtiene fácilmente debido a que es aromático.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Para determinar qué anulenos e iones son aromáticos, antiaromáticos o no aromáticos, se utiliza la regla de Hückel (y el criterio para su aplicación) en lugar de la resonancia.

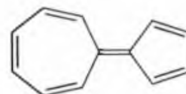
PROBLEMA 16.12

Explique por qué cada uno de los siguientes compuestos o iones son aromáticos, antiaromáticos o no aromáticos.



PROBLEMA 16.13

El siguiente hidrocarburo tiene un momento dipolar inusualmente grande. Explique por qué puede aumentar un momento dipolar.



PROBLEMA 16.14

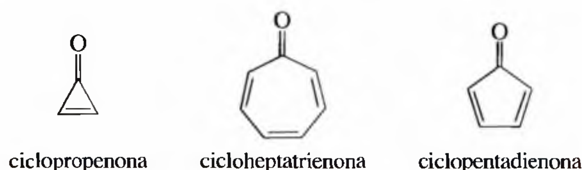
Cuando el 3-clorociclopropeno reacciona con $AgBF_4$, se produce un precipitado de AgCl. El producto orgánico se puede obtener como una sustancia cristalina, soluble en disolventes polares como el nitrometano, pero insoluble en hexano. Cuando el compuesto cristalino se disuelve en nitrometano que contiene KCl, se regenera el 3-clorociclopropeno. Determine la estructura de la sustancia cristalina y escriba las ecuaciones de su formación, así como su reacción con el ión cloruro.

PROBLEMA 16.15

La polarización de un grupo carbonilo se puede representar mediante dos estructuras de resonancia:



La ciclopropenona y la cicloheptatrienona son más estables de lo que se puede predecir; sin embargo, la ciclopentadienona, es relativamente inestable, dando lugar a una rápida dimerización de Diels-Alder. Explique estos hechos.



16.8D Resumen de los anulenos y de sus iones

A continuación se resumen las aplicaciones de la regla de Hückel para una variedad de sistemas pi cíclicos. Estos sistemas se clasifican de acuerdo al número de electrones pi: los sistemas con 2, 6 y 10 electrones pi son aromáticos, mientras que los sistemas con 4 y 8 electrones pi son antiaromáticos si son planos.

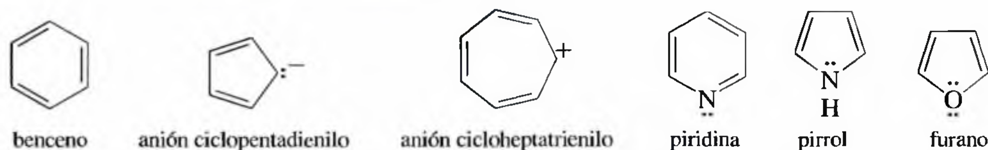
Sistemas de dos electrones pi (aromáticos)



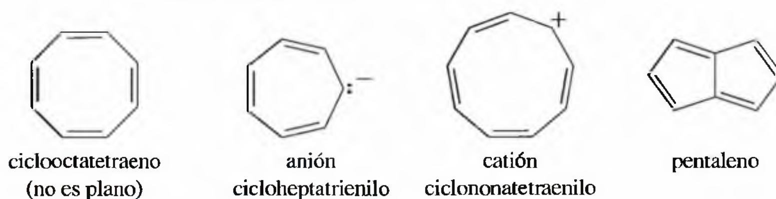
Sistemas de cuatro electrones pi (antiaromáticos)



Sistemas de seis electrones pi (aromáticos)



Sistemas de ocho electrones pi (antiaromáticos si son planos)

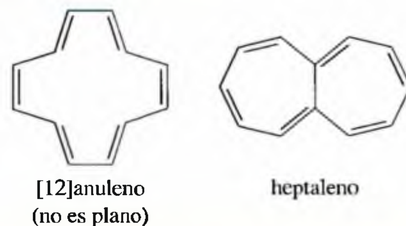


Sistemas de diez electrones pi (aromáticos)



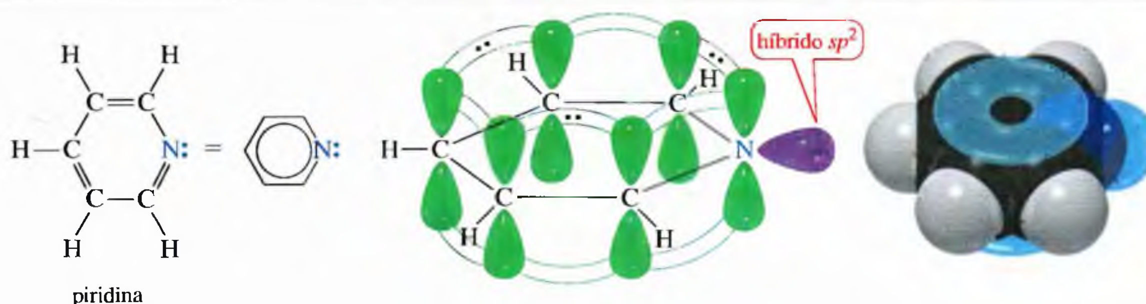
(El naftaleno también se puede considerar como dos bencenos fusionados.)

Sistemas de doce electrones pi (antiaromáticos si son planos)



16.9 Compuestos aromáticos heterocíclicos

Para utilizar la regla de Hückel se requiere un anillo de átomos, todos ellos con orbitales *p* sin hibridar, paralelos y susceptibles de solaparse formando orbitales moleculares multicéntricos en los que se deslocalizan los electrones pi. Al hablar de aromaticidad, sólo se han considerado compuestos formados por anillos de átomos de carbono con hibridación sp^2. Los **compuestos heterocíclicos**, con anillos que contienen átomos de otros elementos con hibridación sp^2, también pueden ser aromáticos. El nitrógeno, oxígeno y azufre son los heteroátomos más frecuentes de estos compuestos aromáticos heterocíclicos.

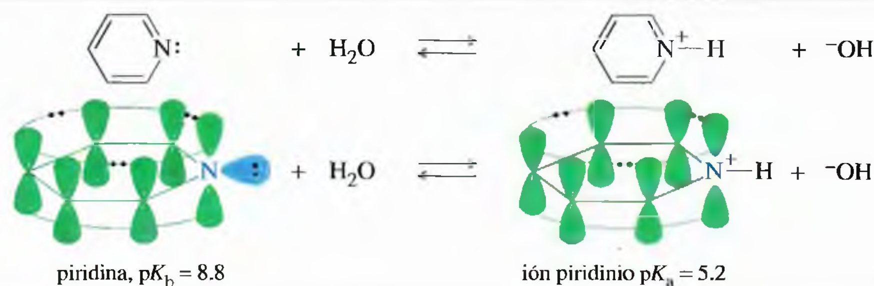


▲ **Figura 16.10**
La piridina tiene seis electrones deslocalizados en su sistema pi cíclico. Los dos electrones no enlazantes del nitrógeno están en un orbital sp^2 y no interaccionan con los electrones pi del anillo.

16.9A Piridina

La piridina es un compuesto aromático nitrogenado análogo al benceno. Tiene un anillo heterocíclico de seis miembros con seis electrones pi. La piridina tiene un átomo de nitrógeno sustituyendo a una de las seis unidades C—H del benceno y un par de electrones no enlazantes en el nitrógeno, que reemplazan al enlace C—H. Estos electrones no enlazantes están en un orbital híbrido sp^2 en el plano del anillo (Figura 16.10), son perpendiculares al sistema pi y no se solapan con él.

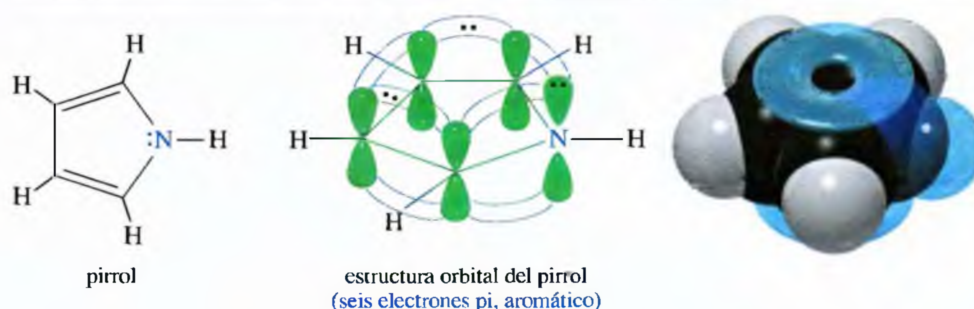
La piridina presenta todas las características de los compuestos aromáticos. Tiene una energía de resonancia de 27 kcal/mol (113 kJ/mol) y generalmente da lugar a reacciones de sustitución en lugar de adición. Como tiene un par de electrones no enlazantes disponibles, la piridina es básica (Figura 16.11). En una solución ácida, la piridina se protona y forma el ión piridinio. El ión piridinio también es aromático, ya que el protón adicional no afecta al número de electrones del sexteto aromático: solamente se enlaza al par de electrones no enlazantes de la piridina.



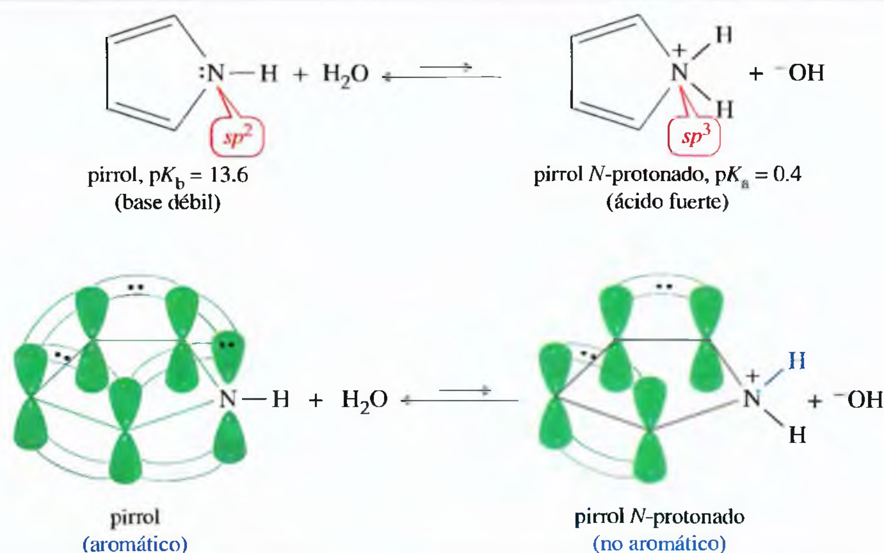
▶ **Figura 16.11**
La piridina es básica, y posee un par de electrones no enlazantes disponible para abstraer un protón. La piridina protonada (ión piridinio) es también aromática.

16.9B Pirrol

El pirrol es un heterociclo aromático de cinco miembros, con un átomo de nitrógeno y dos dobles enlaces (Figura 16.12). A pesar de que parece que el pirrol sólo tiene cuatro electrones pi, el átomo de nitrógeno tiene un par de electrones solitario. El átomo de nitrógeno del pirrol tiene hibridación sp^2 y un orbital p no hibridado que se solapa con los orbitales p de los átomos de carbono para formar OM multicéntricos cíclicos. El par solitario del nitrógeno ocupa el orbital p y, al contrario que el par solitario de la piridina, estos electrones participan en el sistema enlazante pi. Estos dos electrones, junto con los cuatro electrones pi de los dos dobles enlaces, completan un sexteto aromático. El pirrol tiene una energía de resonancia de 22 kcal/mol (92 kJ/mol).



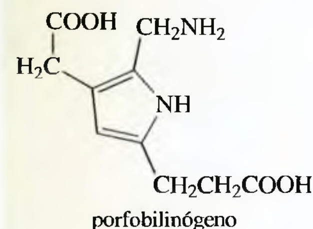
▲ Figura 16.12
El átomo de nitrógeno del pirrol tiene hibridación sp^2, con un par de electrones solitario en el orbital *p*. Este orbital *p* se solapa con los orbitales *p* de los átomos de carbono para formar OM multicéntricos que permiten una deslocalización electrónica cíclica. Teniendo en cuenta los cuatro electrones de los dobles enlaces y los dos electrones del orbital *p* del nitrógeno, hay seis electrones pi.



◀ Figura 16.13
El átomo de nitrógeno del pirrol ha de convertirse en un híbrido sp^3 para abstraer un protón. Esto elimina el orbital *p* sin hibridar, necesario para la aromaticidad.

El pirrol (pK_b = 13.6) es una base mucho más débil que la piridina (pK_b = 8.8). Esta diferencia se debe a la estructura del pirrol protonado (Figura 16.13), ya que para formar un enlace con un protón requiere utilizar uno de los pares de electrones del sexteto aromático. En el pirrol protonado, el átomo de nitrógeno está enlazado a cuatro átomos diferentes (dos átomos de carbono y dos de hidrógeno), requiriendo una hibridación sp^3, por lo que no queda libre el orbital *p* no hibridado. El pirrol protonado no es aromático; de hecho, un ácido suficientemente fuerte protona al pirrol en la posición 2, uno de los átomos de carbono del anillo, en lugar de en el átomo de nitrógeno.

El porfobilinógeno, un derivado del pirrol, es el precursor sintético del anillo hemo, que tiene muchas funciones fisiológicas, como por ejemplo el transporte y almacenamiento de oxígeno.



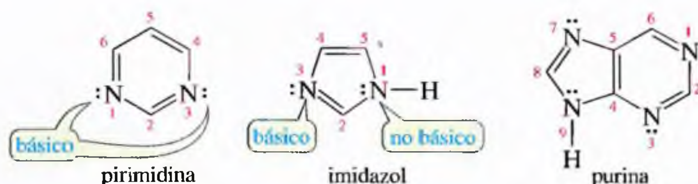
porfobilinógeno

16.9C Pirimidina e imidazol

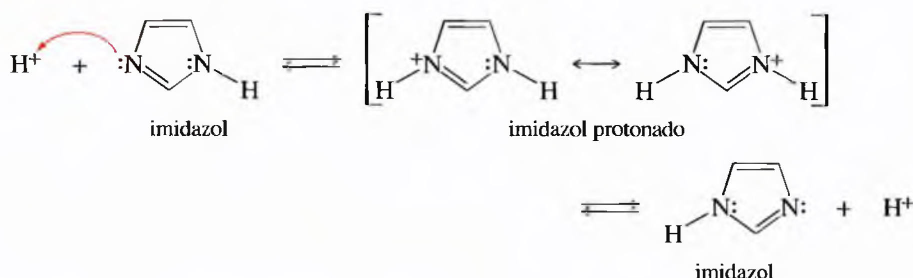
La *pirimidina* es un heterociclo de seis miembros con dos átomos de nitrógeno en posición 1,3. Los dos átomos de nitrógeno son similares al nitrógeno de la piridina. Cada uno de ellos tiene su par de electrones no enlazantes en el orbital híbrido sp^2 en el plano del anillo aromático. Estos pares solitarios no contribuyen al sexteto aromático y confieren un carácter básico a la pirimidina, de la misma forma que lo hace el par solitario de la piridina.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Practique punteando átomos de nitrógeno básicos y no básicos. La mayoría de los nitrógenos heterocíclicos no especialmente básicos (como el pirrol) tienen tres enlaces sencillos y la mayoría de los nitrógenos básicos (como en la piridina) están conectados mediante un doble enlace en el anillo.



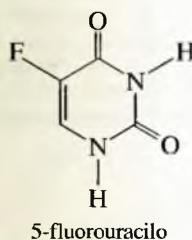
El *imidazol* es un heterociclo aromático de cinco miembros con dos átomos de nitrógeno. Un átomo de nitrógeno (el que no se enlaza con un átomo de hidrógeno) tiene un par de electrones solitarios en un orbital sp^2 que no está implicado en el sistema aromático y que le confiere propiedades básicas. El otro átomo de nitrógeno utiliza su tercer orbital sp^2 para enlazarse al hidrógeno y su par de electrones solitarios forma parte del sexteto aromático. Igual que el átomo de nitrógeno del pirrol, este nitrógeno N—H del imidazol no es muy básico. Cuando se protona el imidazol, los dos nitrógenos se transforman en químicamente equivalentes. Cualquiera de estos átomos de nitrógeno puede perder un protón y volverse a transformar en imidazol.



La *purina* tiene un anillo imidazol fusionado a un anillo pirimidina. La purina tiene tres átomos de nitrógeno básicos y un nitrógeno similar al del pirrol.

La purina y la pirimidina son componentes estructurales del ADN y del ARN, moléculas de gran importancia biológica ya que codifican la información genética de los seres vivos. Los derivados del imidazol aumentan la actividad catalítica de los enzimas. Estos heterociclos se estudiarán con más detalle en los Capítulos 23 y 24.

Análogos de la purina y de la pirimidina se utilizan como antitumorales; por ejemplo, el 5-fluorouracilo bloquea el enzima que produce timidina, base clave del ADN, produciendo la muerte de muchas células cancerosas y algunas células sanas.



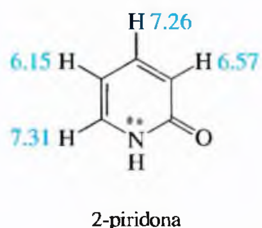
5-fluorouracilo

PROBLEMA 16.16

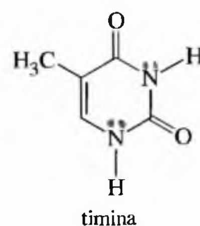
Indique cuál de los átomos de nitrógeno de la purina es básico y cuál no es básico. En el caso del nitrógeno no básico, explique por qué sus electrones no enlazantes no son fácilmente protonables.

PROBLEMA 16.17

El espectro de RMN de protón de la 2-piridona da lugar a los desplazamientos químicos indicados a continuación:

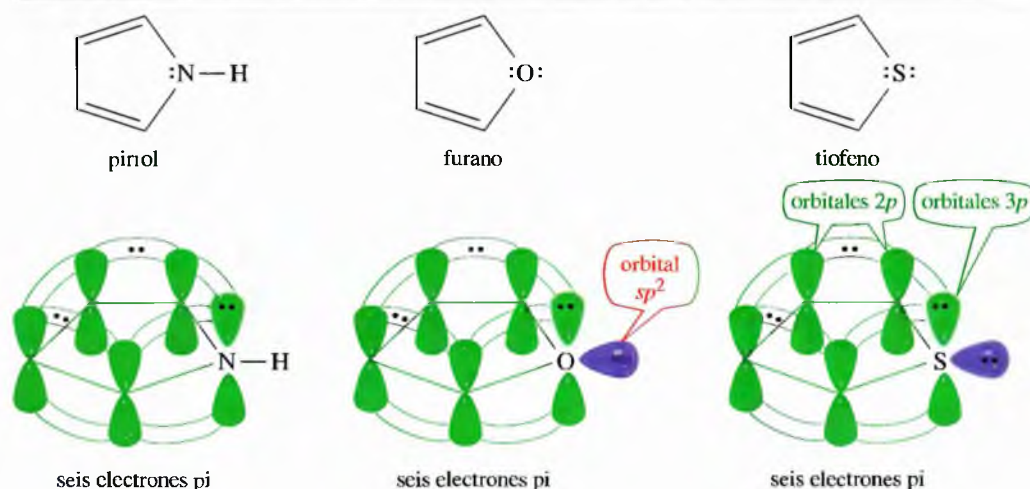


2-piridona



timina

(a) ¿La 2-piridona es aromática?
(b) Utilice las formas de resonancia para explicar el apartado (a). También explique por qué los protones a 7.31 ppm y a 7.26 ppm están más desapantallados que los otros dos (6.15 y 6.57 ppm).
(c) La timina es una de las bases heterocíclicas que se encuentran en el ADN. Diga si es aromática. Explíquelo.



▲ **Figura 16.14**
El pirrol, el furano y el tiofeno son isoelectrónicos. En el furano y en el tiofeno, el enlace N—H del pirrol es reemplazado por un par de electrones no enlazantes que se aloja en el orbital híbrido sp^2 del oxígeno o del azufre, respectivamente.

16.9D Furano y tiofeno

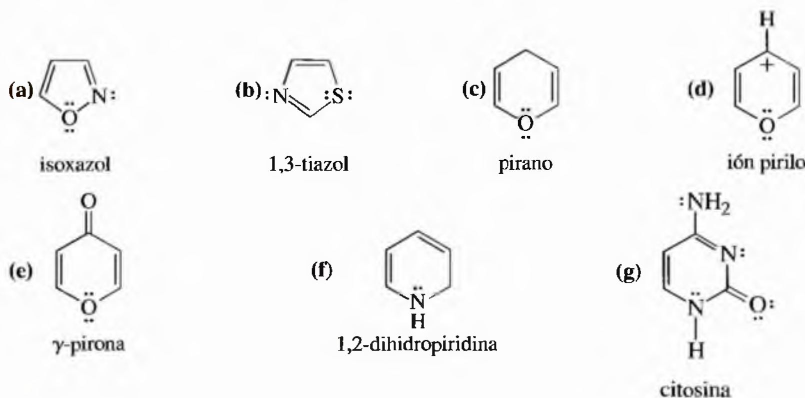
El furano es un heterociclo aromático de cinco miembros similar al pirrol, pero el heteroátomo es oxígeno en lugar de nitrógeno. La estructura clásica del furano (Figura 16.14) indica que el átomo de oxígeno tiene un par de electrones solitario. El átomo de oxígeno tiene hibridación sp^2 y uno de los pares solitarios ocupa un orbital híbrido sp^2. El otro par solitario ocupa el orbital sin hibridar *p*, que combinado con los cuatro electrones de los dobles enlaces da lugar a un sexteto aromático. El furano tiene una energía de resonancia de 16 kcal/mol (67 kJ/mol).

El *tiofeno* es similar al furano, con un átomo de azufre en lugar del oxígeno del furano. El enlace en el tiofeno es similar al del furano, excepto en que el átomo de azufre utiliza un orbital 3*p* sin hibridar que se solapa con los orbitales 2*p* de los átomos de carbono. La energía de resonancia del tiofeno es de 29 kcal/mol (121 kJ/mol).

La eliminación de azufre inorgánico y orgánico del carbón es beneficiosa debido a que la combustión de carbón libera el azufre a la atmósfera (en forma de SO_2), contribuyendo a la lluvia ácida. Se han utilizado, para la desulfurización del carbón, los microorganismos que tienen la capacidad de utilizar tiofeno como fuente de carbono y azufre.

PROBLEMA 16.18

Explique por qué cada uno de los siguientes compuestos es aromático, antiaromático o no aromático.



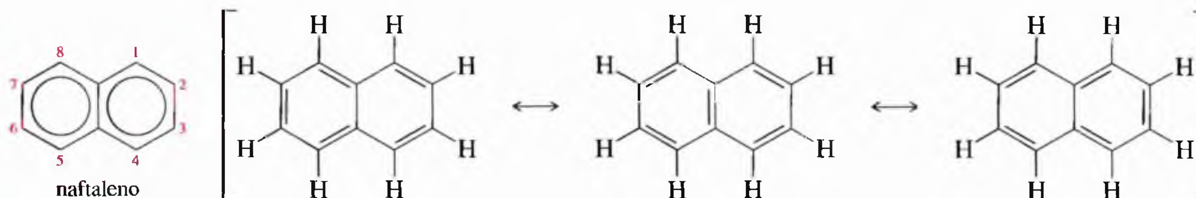
PROBLEMA 16.19

El borazol, $B_3N_3H_6$, es un compuesto cíclico inusualmente estable. Proponga una estructura para el borazol y explique por qué es aromático.

16.10 Hidrocarburos aromáticos polinucleares

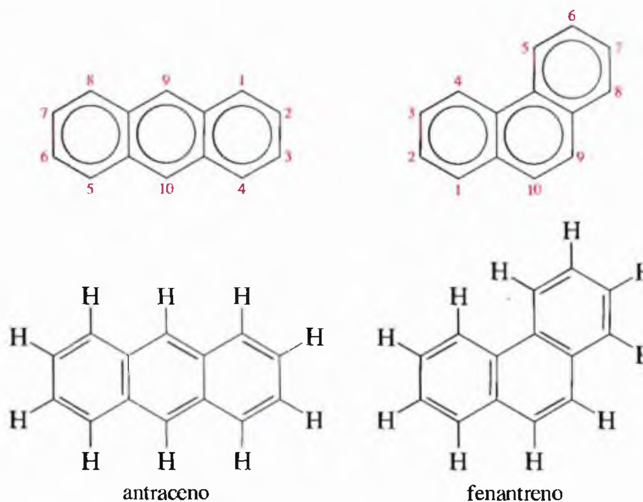
Los **hidrocarburos aromáticos polinucleares** (HAP) son compuestos que están formados por dos o más anillos bencénicos fusionados. Los **anillos fusionados** comparten dos átomos de carbono y el enlace entre ellos.

Naftaleno El naftaleno ($C_{10}H_8$) es el compuesto aromático fusionado más sencillo, que consta de dos anillos bencénicos fusionados. Se representará el naftaleno utilizando una de las tres estructuras de resonancia de Kekulé o la notación en la que se dibuja un círculo dentro de los anillos aromáticos.



Los dos anillos aromáticos del naftaleno contienen un total de 10 electrones pi. Dos anillos aromáticos aislados contendrían 6 electrones pi cada uno, lo que haría un total de 12. La menor densidad electrónica del naftaleno hace que su energía de resonancia sea más pequeña que el doble de la energía de resonancia del benceno: 60 kcal/mol (252 kJ/mol) o 30 kcal (126 kJ) por cada mol de anillo aromático, comparada con la energía de resonancia del benceno de 36 kcal/mol (151 kJ/mol).

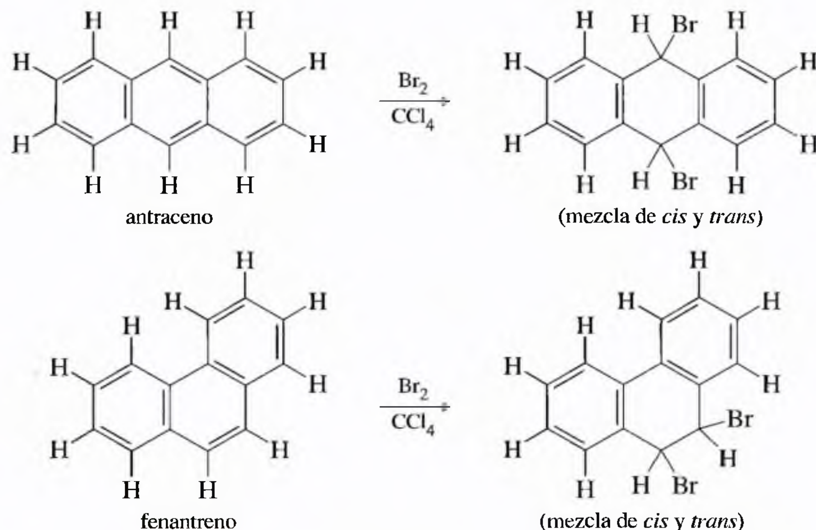
Antraceno y fenantreno A medida que el número de anillos fusionados aumenta, la energía de resonancia por anillo decrece, por lo que los compuestos son más reactivos. El antraceno, que es tricíclico, tiene una energía de resonancia de 84 kcal/mol (351 kJ/mol) o 28 kcal/mol (171 kJ/mol) por cada anillo aromático. El fenantreno tiene una energía de resonancia ligeramente más alta, de 91 kcal/mol (381 kJ/mol, aproximadamente 30.3 kcal/mol (127 kJ/mol) por cada anillo aromático. Cada uno de estos compuestos tiene sólo 14 electrones pi en los tres anillos aromáticos, comparado con los 18 electrones de los tres anillos bencénicos separados.



(Sólo se muestra una estructura de Kekulé para cada compuesto.)

Al no ser tan estables como el benceno, el antraceno y el fenantreno pueden experimentar reacciones de adición, que son más características de los polienos no aromáticos. El antraceno experimenta adición 1,4 en las posiciones 9 y 10, dando lugar a un producto con dos anillos bencénicos aislados, completamente aromáticos (perdiéndose la aromaticidad del anillo bencénico central). De forma similar, el fenantreno experimenta adición 1,2 en las posiciones 9 y 10. dando lugar a un producto con dos anillos bencénicos

aislados, aromáticos. Como los átomos de carbono de los puentes no suelen llevar sustituyentes, normalmente no se numeran.



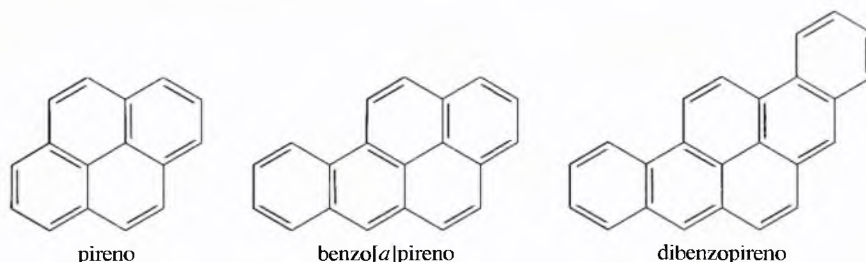
PROBLEMA 16.20

(a) Represente todas las estructuras de Kekulé del antraceno y del fenantreno.
(b) Proponga mecanismos para las dos adiciones anteriores.
(c) En el Capítulo 8, la mayoría de las adiciones de bromo a los dobles enlaces daba lugar a productos con una estereoquímica completamente *anti*. Explique por qué la adición al fenantreno da una mezcla de estereoquímica *sin* y *anti*.
(d) Cuando se calienta el producto que se obtiene en (c), se obtiene 9-bromofenantreno, con liberación de HBr. Proponga un mecanismo para esta deshidrohalogenación.

Hidrocarburos aromáticos polinucleares (HAP) de mayor número de carbonos Hay gran interés en los HAPs superiores debido a que se forman en la mayor parte de los procesos de combustión de los compuestos orgánicos y muchos de ellos son cancerígenos. Los tres compuestos siguientes, por ejemplo, están presentes en el humo del tabaco. Estos componentes son tan peligrosos que en los laboratorios se tiene que instalar medios de contención especiales para poder trabajar con ellos, a pesar de que los fumadores expongan sus pulmones a ellos.

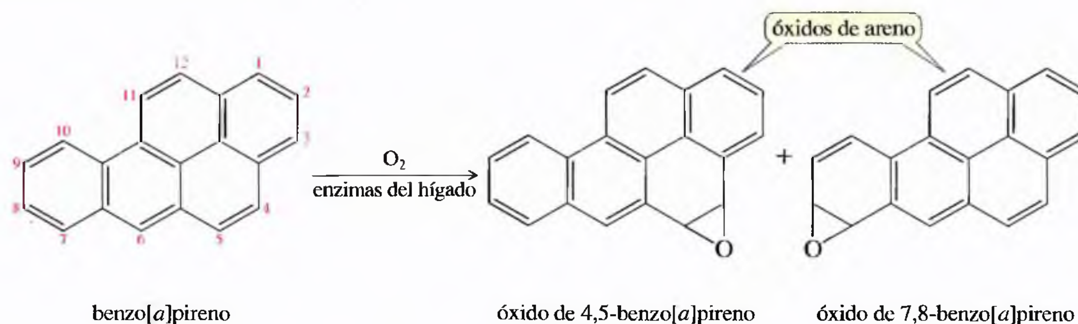


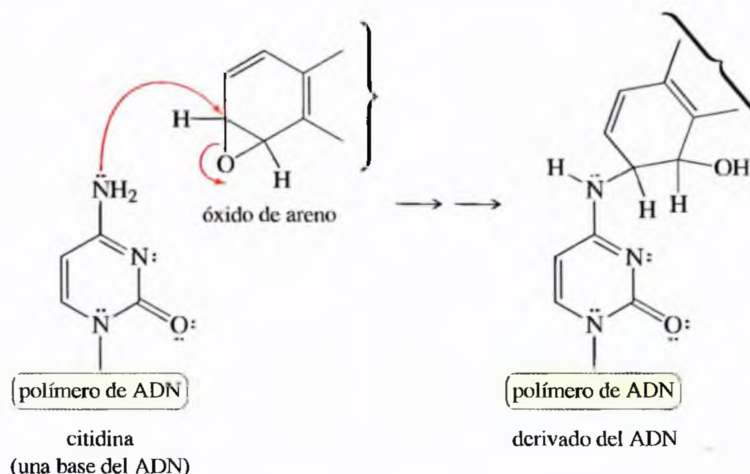
El humo negro que se elimina en los motores diesel está formado por pequeñas partículas que son ricas en hidrocarburos aromáticos polinucleares.



El benzo[*a*]pireno, uno de los carcinógenos más estudiados, se forma cuando los compuestos orgánicos experimentan una combustión incompleta. El benzo[*a*]pireno se encuentra, por ejemplo, en el hollín de las chimeneas, en la carne a la brasa y en el humo del tabaco. Antes de que nuestros antepasados aprendieran a utilizar el fuego, también estaban expuestos al benzo[*a*]pireno del humo y la ceniza de los fuegos que se producían en el bosque. Sus efectos cancerígenos se deben a su epoxidación a óxidos de areno, los cuales pueden ser atacados por las bases nucleofílicas del ADN. Las cadenas de ADN modificadas no pueden transcribirse de forma adecuada y en la replicación producen mutaciones.

El benzo[a]pireno del hollín fue el responsable de un gran número de cánceres de piel en jóvenes que se dedicaban a limpiar chimeneas en el siglo XVIII. El cuerpo transforma este compuesto en un epóxido altamente reactivo, que forma un enlace covalente con el ADN.





16.11 Alótropos aromáticos del carbono

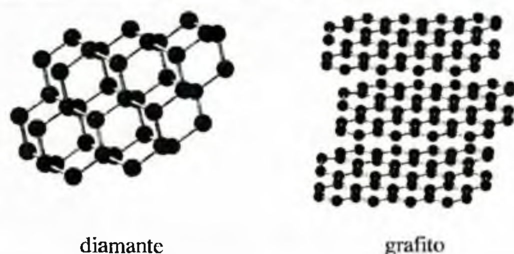
¿Qué se tiene cuando se obtiene un hidrocarburo aromático polinuclear extremadamente grande, con millones o billones de anillos bencénicos ensamblados? Se tiene grafito, una de las formas conocidas, más antiguas, de carbono puro. A continuación se estudiará el papel que juega la aromaticidad en la estabilidad de las formas, antiguas y nuevas, del carbono.

16.11A Alótropos del carbono. El diamante

Normalmente, cuando se habla del carbono elemental no se piensa en un compuesto orgánico. Históricamente, se conocía la existencia del carbono en tres formas alotrópicas (formas elementales con propiedades diferentes): carbono amorfo, diamante y grafito.

El «carbono amorfo» hace referencia al carbón vegetal, hollín, carbón mineral, y al negro de carbono o negro de humo. Estas sustancias generalmente son formas microcristalinas del grafito. Están formadas por partículas de tamaño pequeño y un área superficial grande, con valencias saturadas parcialmente. Estas pequeñas partículas tienen facilidad para adsorber en su superficie gases y solutos de una disolución, y forman dispersiones estables y fuertes con los polímeros, como, por ejemplo, la dispersión de negro de carbono en los polímeros con los que se fabrican los neumáticos.

El diamante es la sustancia más dura que se conoce, tiene una estructura cristalina que contiene átomos de carbono tetraédricos que se unen formando un retículo tridimensional (Figura 16.15) que se extiende a lo largo de todo el cristal. Es aislante, ya que los electrones están retenidos en los enlaces sigma (longitud 1.54 Å, característica de los enlaces sencillos C—C) y no están capacitados para conducir la corriente eléctrica.



◀ Figura 16.15
Estructura del diamante y del grafito. El diamante es un retículo de átomos de carbono tetraédricos formando una estructura tridimensional tetraédrica. El grafito está formado por capas planas de anillos aromáticos bencénicos fusionados.

16.11B Grafito

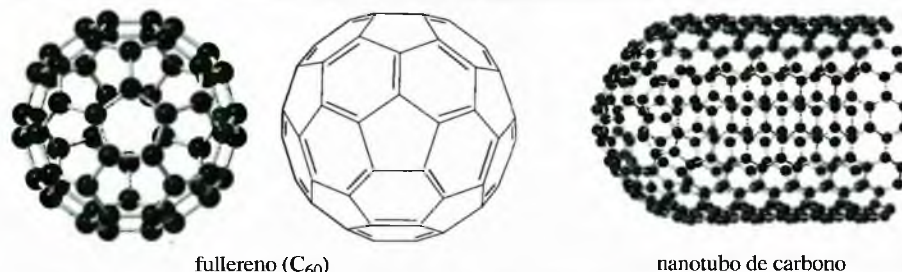
El grafito, Figura 16.15, tiene una estructura laminar plana. En cada capa, la longitud de todos los enlaces C—C es de 1.415 Å, próxima a la longitud de enlace C—C en el benceno (1.397 Å). Entre las capas, la distancia es de 3.35 Å, aproximadamente el doble que el radio de van der Waals del carbono, lo que sugiere que hay muy poco, o nada, de carácter enlazante entre las capas. Las capas se pueden separar o deslizar una sobre otra, lo que hace que el grafito sea un buen lubricante. Esta estructura también ayuda a explicar las propiedades eléctricas del grafito: es un buen conductor de la corriente eléctrica en la dirección de las capas, pero es resistente al paso de la corriente eléctrica en dirección perpendicular a las mismas.

Cada capa de grafito se puede representar como un retículo indefinido de anillos aromáticos bencénicos fusionados. Todas las valencias están satisfechas (excepto las de los extremos) y no existen enlaces entre las capas. Las capas se mantienen unidas mediante enlaces de van der Waals, débiles, lo que hace que las capas se deslicen fácilmente unas sobre otras. Los electrones pi que hay entre las capas pueden conducir la corriente eléctrica paralelamente a la capa, pero los electrones no pueden saltar con facilidad de una capa a otra, por lo que el grafito no conduce la corriente eléctrica perpendicularmente a las mismas.

El grafito, debido a su aromaticidad, es ligeramente más estable que el diamante; la transición de diamante a grafito es ligeramente exotérmica ($\Delta H° = -0.7$ kcal/mol o -2.9 kJ/mol). Afortunadamente, desde el punto de vista experimental, la conversión favorable de diamante a grafito es excesivamente lenta. El diamante tiene una densidad (3.51 g/cm^3) superior a la del grafito (2.25 g/cm^3), lo que implica que el grafito puede ser transformado en diamante a altas presiones. De hecho, se pueden sintetizar pequeños diamantes industriales sometiendo el grafito a presiones por encima de 125 000 atm y a temperaturas de unos 3 000°C, utilizando Cr y Fe como catalizadores.

16.11C Fullerenos

En 1985, Kroto, Smalley y Curl (Rice University) aislaron una molécula de fórmula C_{60} a partir del hollín que se producía utilizando un láser (o un arco eléctrico) para vaporizar grafito. Los espectros moleculares mostraron que el C_{60} es inusualmente simétrico: sólo tiene un tipo de carbono por ^{13}C-RMN (δ = 143 ppm) y sólo hay dos tipos de enlaces (1.39 Å y 1.45 Å). La Figura 16.16 muestra la estructura del C_{60}, que se denominó



◀ Figura 16.16
Estructura del C_{60} y de un nanotubo de carbono. Cada carbono del C_{60} es un carbono cabeza de puente de un anillo de cinco miembros y de dos anillos de seis miembros. Un nanotubo es un cilindro formado por anillos aromáticos de seis miembros, similar al grafito; el extremo del tubo es la mitad de una esfera de C_{60}. Observe cómo los anillos de cinco miembros hacen que la estructura se curve en el extremo del tubo.

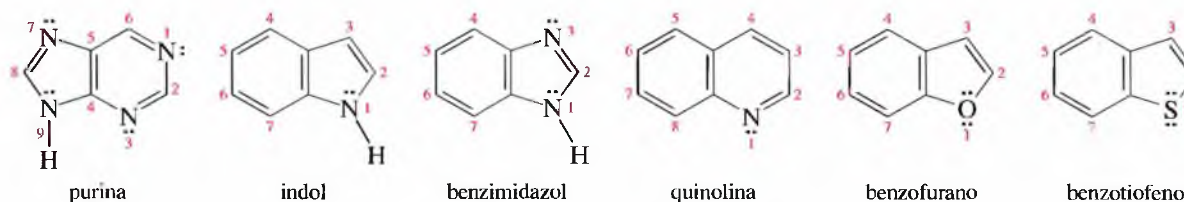
buckminsterfullereno en honor al arquitecto americano R. Buckminster Fuller, cuyas cúpulas geodésicas formaban anillos de cinco y seis miembros para formar un tejado curvado. Las moléculas de C_{60} a veces se denominan *buckyballs* y a este tipo de compuestos (C_{60} y uniones similares del carbono) se les denomina **fullerenos**.

Un balón de fútbol tiene la misma estructura que el C_{60}, de forma que cada vértice representa un átomo de carbono. Todos los átomos de carbono son químicamente iguales. Cada carbono sirve de cabeza de puente a dos anillos de seis miembros y uno de cinco miembros. Sólo hay dos tipos de enlaces: los enlaces que son compartidos por un anillo de cinco miembros y otro de seis miembros (1.45 Å), y los enlaces que son compartidos entre dos anillos de seis miembros (1.39 Å). Si se comparan estas longitudes de enlace con la de un doble enlace C═C típico (1.33 Å), un enlace C—C aromático (1.40 Å) y un enlace C—C sencillo (1.48 Å entre carbonos sp^2, ═C—C═), se puede pensar que los dobles enlaces están localizados entre los anillos de seis miembros, como se muestra en la Figura 16.16. Estos dobles enlaces son menos reactivos que los dobles enlaces de los alquenos, a pesar de que experimentan algunas de las reacciones de adición de los alquenos.

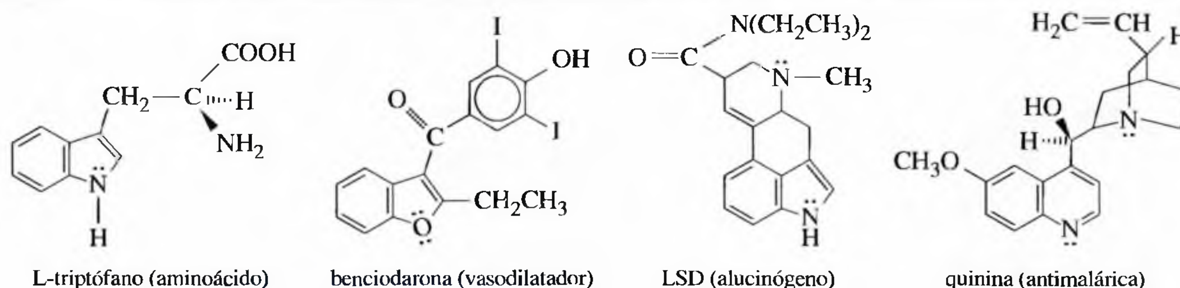
Los **nanotubos** (Figura 16.16) fueron descubiertos en 1991. Estas estructuras comienzan con media esfera de C_{60}, fusionada a un cilindro compuesto solamente por anillos fusionados de seis miembros (como cada capa de grafito). Los nanotubos han despertado interés porque son conductores de la corriente eléctrica a lo largo del tubo y tienen una gran relación fuerza-peso.

16.12 Compuestos heterocíclicos fusionados

La purina es uno de los muchos compuestos heterocíclicos fusionados cuyos anillos comparten dos átomos y el enlace entre ellos; por ejemplo, los siguientes compuestos contienen anillos aromáticos heterocíclicos fusionados.



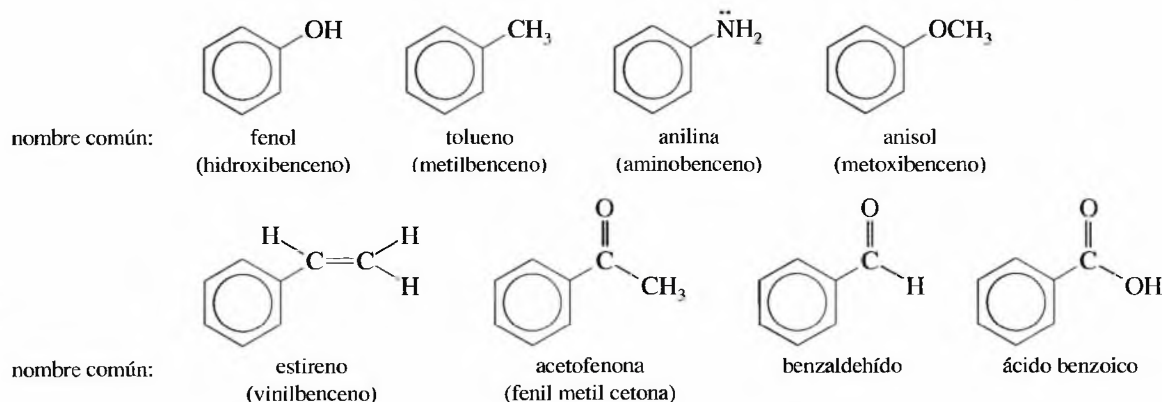
Las propiedades de los anillos fusionados heterocíclicos generalmente son similares a las de los heterociclos simples. Los compuestos heterocíclicos fusionados son frecuentes en la naturaleza y también forman parte de la estructura de muchos fármacos, que son componentes de medicamentos que se utilizan para tratar una amplia variedad de enfermedades. La Figura 16.17 muestra algunos heterociclos fusionados naturales o sintéticos que se utilizan como medicamentos.



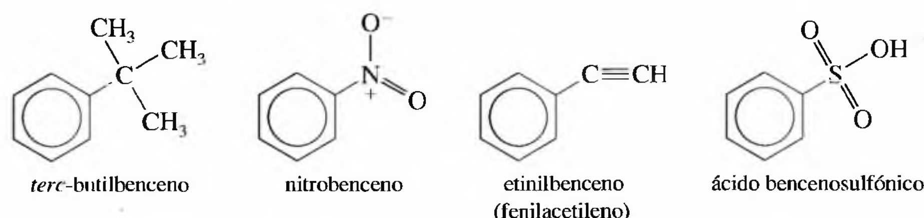
▲ **Figura 16.17**
Ejemplos de heterociclos fusionados biológicamente activos.

16.13 Nomenclatura de los derivados del benceno

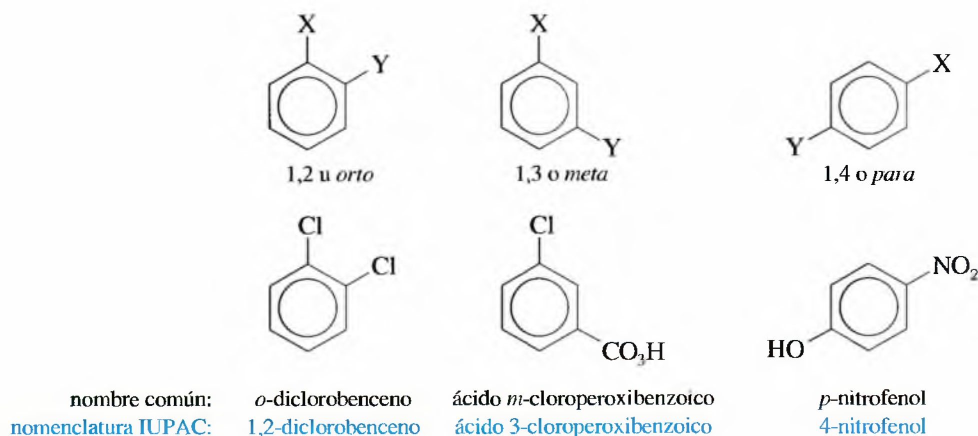
Durante más de 100 años se han aislado derivados del benceno y utilizado como reactivos industriales. Muchos de sus nombres tienen su origen en las tradiciones históricas de la química. Los compuestos siguientes se suelen llamar por sus nombres comunes históricos, casi nunca se utiliza la nomenclatura sistemática de la IUPAC.



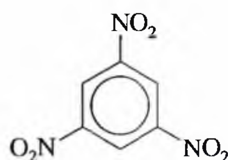
Muchos compuestos se nombran como derivados del benceno, nombrando los sustituyentes como si estuviesen unidos a un alcano.



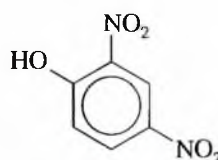
Los bencenos disustituidos se nombran utilizado los prefijos ***orto-***, ***meta-*** y ***para-***, con el fin de especificar el tipo de sustitución. Los términos abreviados son *o-*, *m-* y *p-*. También se pueden utilizar números para indicar la localización de los sustituyentes.



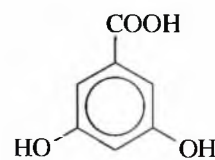
Cuando en el anillo bencénico hay tres sustituyentes o más, se utilizan números para indicar las posiciones, de la misma forma que se haría con un ciclohexano sustituido. es decir, de forma que a los sustituyentes les correspondan los números localizadores más bajos posibles. Cuando alguno de los carbonos va unido a un grupo funcional que define el nombre base, a este carbono se le asigna el número 1.



1,3,5-trinitrobenceno

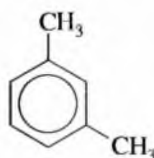


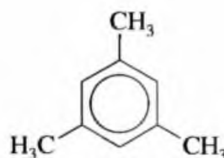
2,4-dinitrofenol

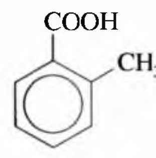


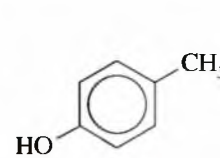
ácido 3,5-dihidroxibenzoico

Muchos bencenos disustituidos (y bencenos polisustituidos) tienen nombres históricos, algunos de ellos son nombres raros, sin conexión con la estructura de la molécula.



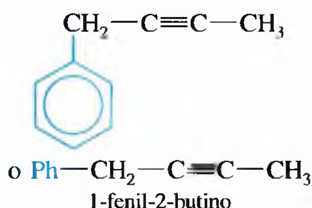




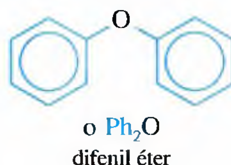


nombre común:	*m*-xileno	mesitileno	ácido *o*-toluoico	*p*-cresol
nomenclatura IUPAC:	1,3-dimetilbenceno	1,3,5-trimetilbenceno	ácido 2-metilbenzoico	4-metilfenol

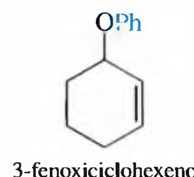
Cuando el anillo de benceno se nombra como sustituyente en otra molécula, se denomina **grupo fenilo** (de forma abreviada, **Ph** o ϕ), utilizando este nombre de la misma forma que se hace con un grupo alquilo.



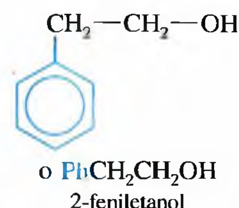
o Ph—CH_2—C≡C—CH_3
1-fenil-2-butino



o Ph_2O
difenil éter



3-fenoxiciclohexeno



o $PhCH_2CH_2OH$
2-feniletanol

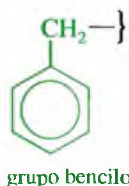
SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

El anillo bencénico como sustituyente se denomina *grupo fenilo* (seis carbonos).
El *grupo bencilo* contiene un grupo CH_2 adicional (siete carbonos).

La unidad de siete carbonos formada por un anillo bencénico y un grupo metileno (—CH_2—) con frecuencia se denomina **grupo bencilo**. Hay que tener cuidado y no confundir el *grupo bencilo* (siete carbonos) con el *grupo fenilo* (seis carbonos).



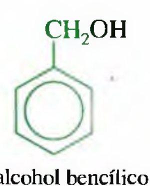
grupo fenilo



grupo bencilo



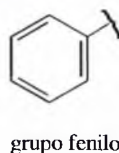
bromuro de bencilo
(α-bromotolueno)



alcohol bencílico

A los hidrocarburos aromáticos a veces se les denomina **arenos**. Un **grupo arilo**, **Ar** de forma abreviada, es el grupo aromático que resulta de abstraer un átomo de hidrógeno del anillo aromático. El grupo fenilo, **Ph**, es el grupo arilo más sencillo. El grupo arilo genérico (**Ar**) sería el equivalente al grupo alquilo genérico, simbolizado por **R**.

Ejemplos de grupos arilo



grupo fenilo



grupo *o*-nitrofenilo



grupo *p*-tolilo



grupo 3-piridinilo

Ejemplos de la utilización de un grupo arilo genérico

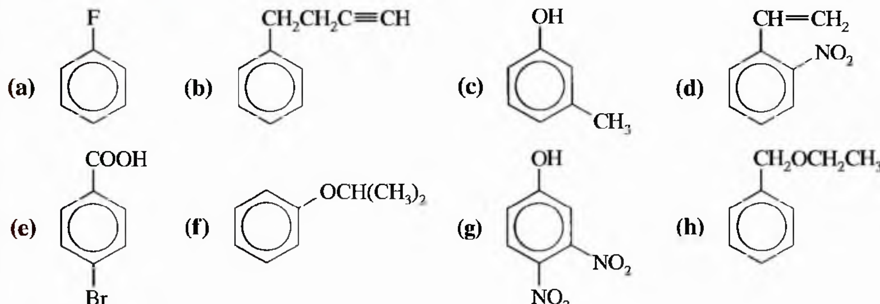
Ar—MgBr	Ar_2O o Ar—O—Ar′	Ar—NH_2	Ar—SO_3H
bromuro de arilmagnesio	diaril éter	arilamina	ácido arilsulfónico

PROBLEMA 16.21

Represente y nombre todos los bencenos clorados que tengan de uno a seis átomos de cloro.

PROBLEMA 16.22

Nombre cada uno de los siguientes compuestos:



PROBLEMA 16.23

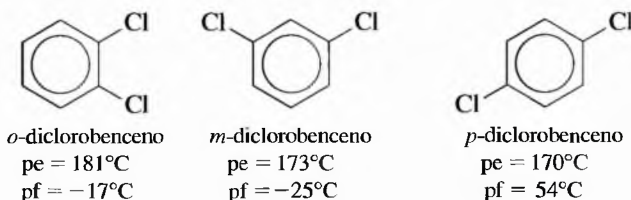
Represente y nombre un ejemplo específico de cada una de las siguientes clases de compuestos:

(a) Un alquil aril éter, Ar—O—Ar
(b) Un ácido arilsulfónico, Ar—SO_3H
(c) Un arillitio
(d) Un alcohol arílico (¿Qué nombre genérico es mejor para esta clase de compuesto?)
(e) Un diaril metanol
(f) Un arilbenceno
(g) Un alcohol bencílico sustituido

16.14 Propiedades físicas del benceno y de sus derivados

En la Tabla 16.1 se recogen los puntos de fusión, puntos de ebullición y densidades del benceno y de alguno de sus derivados. Los derivados del benceno tienden a ser más simétricos que los compuestos alifáticos similares, por lo que se empaquetan mejor en estructuras cristalinas y sus puntos de fusión son más altos. Por ejemplo, el benceno funde a 6°C, mientras que el hexano a −95°C. De forma análoga, los bencenos *para*-disustituidos son más simétricos que los isómeros *orto* y *meta*, por lo que se empaquetan mejor en las redes cristalinas y sus punto de fusión son más altos.

Los puntos de ebullición relativos de muchos derivados del benceno están relacionados con sus momentos dipolares. Por ejemplo, los diclorobencenos tienen puntos de ebullición que varían de la misma forma que sus momentos dipolares. Los *p*-diclorobencenos simétricos tienen un momento dipolar de cero y el más bajo punto de ebullición. El *m*-diclorobenceno tiene un momento dipolar pequeño y un punto de ebullición ligeramente más alto. El *o*-diclorobenceno tiene el mayor momento dipolar y su punto de ebullición es el más alto. A pesar de que el *p*-diclorobenceno tiene el punto de ebullición más bajo, es el que mejor se empaqueta en una estructura cristalina, por lo que es el que tiene el punto de fusión más alto de los tres diclorobencenos.



o-diclorobenceno	*m*-diclorobenceno	*p*-diclorobenceno
pe = 181°C	pe = 173°C	pe = 170°C
pf = −17°C	pf = −25°C	pf = 54°C

Las bolas antipolilla están formadas por *p*-diclorobenceno o por naftaleno.

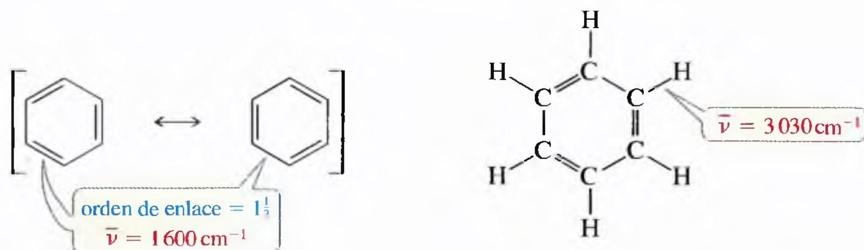
TABLA 16.1 Propiedades físicas del benceno y de sus derivados

Compuesto	pf (°C)	pe (°C)	Densidad (g/mL)	Compuesto	pf (°C)	pe (°C)	Densidad (g/mL)
benceno	6	80	0.88	*o*-xileno	−26	144	0.88
tolueno	−95	111	0.87	*m*-xileno	−48	139	0.86
etilbenceno	−95	136	0.87	*p*-xileno	13	138	0.86
estireno	−31	146	0.91	*o*-clorotolueno	−35	159	1.08
etinilbenceno	−45	142	0.93	*m*-clorotolueno	−48	162	1.07
fluorobenceno	−41	85	1.02	*p*-clorotolueno	8	162	1.07
clorobenceno	−46	132	1.11	*o*-diclorobenceno	−17	181	1.31
bromobenceno	−31	156	1.49	*m*-diclorobenceno	−25	173	1.29
yodobenceno	−31	188	1.83	*p*-diclorobenceno	54	170	1.07
bromuro de bencilo	−4	199	1.44	*o*-dibromobenceno	7	225	1.62
nitrobenceno	6	211	1.20	*m*-dibromobenceno	−7	218	1.61
fenol	43	182	1.07	*p*-dibromobenceno	87	218	1.57
anisol	37	156	0.98	ácido *o*-toluoico	106	263	1.06
ácido benzoico	122	249	1.31	ácido *m*-toluoico	111	263	1.05
alcohol bencílico	−15	205	1.04	ácido *p*-toluoico	180	275	1.06
anilina	−6	186	1.02	*o*-cresol	30	192	1.03
difenil éter	28	259	1.08	*m*-cresol	12	202	1.03
mesitileno	−45	165	0.87	*p*-cresol	36	202	1.03

El benceno y otros hidrocarburos aromáticos son ligeramente más densos que sus análogos no aromáticos, pero todavía son menos densos que el agua. Los bencenos halogenados son más densos que el agua. Los hidrocarburos aromáticos y los aromáticos halogenados son generalmente insolubles en agua, a pesar de que algunos derivados, con grupos funcionales fuertemente polares (fenol, ácido benzoico, etc.) son moderadamente solubles en agua.

16.15 Espectroscopía de los compuestos aromáticos

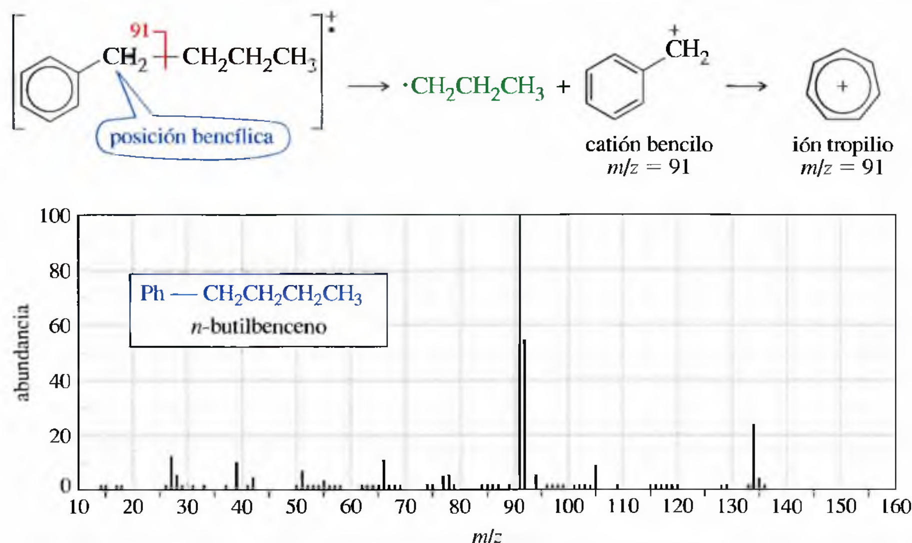
Espectroscopía infrarroja (revisión) Los compuestos aromáticos se identifican rápidamente por su espectro de IR, ya que presentan una tensión C=C característica a 1 600 cm^{-1}. Esta frecuencia de tensión C=C es menor que la frecuencia correspondiente a alquenos aislados (1 640 a 1 680 cm^{-1}) o a los dienos conjugados (1 620 a 1 640 cm^{-1}) debido a que el orden de enlace aromático sólo es de $1\frac{1}{2}$; por tanto, el enlace aromático es menos rígido que un doble enlace normal y vibra a frecuencia más baja.



Igual que los alquenos, los compuestos aromáticos presentan tensiones =C—H insaturadas algo por encima de 3 000 cm^{-1} (generalmente alrededor de 3 030 cm^{-1}). La combinación de la tensión aromática C=C a 1 600 cm^{-1} y la tensión =C—H por encima de 3 000 cm^{-1} son diagnósticas sobre la presencia de un anillo aromático. Los espectros de los compuestos 4, 5 y 7 del Capítulo 12 (pp. 516-517) representan sustancias que contienen anillos aromáticos.

Espectroscopía RMN (revisión) Los compuestos aromáticos presentan señales fácilmente identificables en el espectro de ^{1}H-RMN entre 7 ppm y 8 ppm, fuertemente desapantalladas por la corriente[2] del anillo aromático (Sección 13.5B). En el benceno, los protones aromáticos absorben alrededor de 7.2 ppm. Estas señales se pueden encontrar a campos más lejanos, debido a la influencia de grupos sustractores de electrones como los

[2] *Nota de los traductores:* corriente diamagnética circular inducida.



◀ **Figura 16.18**
El especto de masas del n-butilbenceno tiene su pico base a $m/z = 91$, que corresponde a la ruptura de un enlace bencílico. Los fragmentos son un catión bencilo y un radical propilo. El catión bencilo se reordena a ión tropilio, detectado a $m/z = 91$.

grupos carbonilo, nitro o ciano, o a campos más altos, por la influencia de grupos donantes de electrones como los grupos hidroxilo, alcoxido o amino.

Los protones aromáticos no equivalentes *orto* o *meta* generalmente se acoplan entre sí. Las constantes de desdoblamiento espín-espín son de 8 Hz para los protones *orto* y de 2 Hz para los protones *meta*. Las Figuras 13.11, 13.18, 13.24, 13.29 y 13.32 representan los espectros RMN de protón de compuestos aromáticos.

Los átomos de carbono aromáticos absorben entre 120 y 150 ppm en el espectro de ^{13}C-RMN. Los átomos de carbono de los alquenos también pueden absorber en esta región del espectro, pero la combinación de la espectroscopía de ^{13}C-RMN con ^{1}H-RMN o IR generalmente no deja ninguna duda sobre la presencia de un anillo aromático.

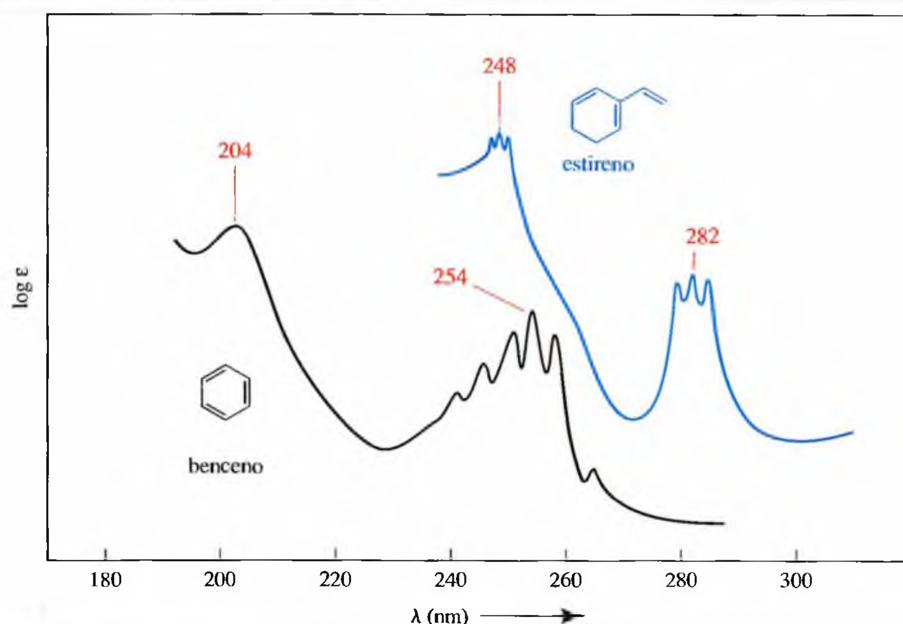
Espectrometría de masas La fragmentación espectral de masas más frecuente de un derivado alquilbenceno es la ruptura de un enlace bencílico, dando lugar a un catión bencílico estabilizado por resonancia. Por ejemplo, en el espectro de masas del n-butilbenceno (Figura 16.18), el pico base aparece a $m/z = 91$, correspondiente al catión bencilo. El catión bencilo se puede reordenar para dar lugar al ión aromático tropilio. Los alquilbencenos con frecuencia dan lugar a iones a $m/z = 91$ que corresponden al ión tropilio.

PROBLEMA 16.24

Represente tres formas más de resonancia para el catión bencilo, representado en la Figura 16.18.

Espectroscopía ultravioleta Los espectros ultravioleta de los compuestos aromáticos son bastante diferentes a los de los polienos no aromáticos; por ejemplo, el benceno tiene tres absorciones en la región ultravioleta: una banda intensa a $\lambda_{\text{máx}} = 184$ nm ($\varepsilon = 68\,000$), una banda moderada a $\lambda_{\text{máx}} = 204$ nm ($\varepsilon = 8\,800$) y una banda característica de baja intensidad con múltiples absorciones centradas alrededor de 254 nm ($\varepsilon = 200$ a 300). En el espectro UV del benceno (Figura 16.19) no aparece la absorción a 184 nm debido a que las longitudes de onda menores a 200 nm no son accesibles en los espectrómetros UV-visible habituales.

Las tres bandas más intensas del espectro del benceno corresponden a transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$. La absorción a 184 nm corresponde a la energía de transición desde uno de los dos HOMO a uno de los dos LUMO. La banda más débil a 204 nm corresponde a una transición «prohibida» que sería imposible observar si el benceno fuese siempre una estructura hexagonal perfecta, imperturbable.



▶ Figura 16.19
Espectros ultravioleta del benceno y del estireno.

La parte más característica del espectro es la banda centrada a 254 nm, llamada **banda bencenoide**. En esta banda generalmente aparecen entre tres y seis picos puntiagudos (denominados *estructura fina)*. Sus absorciones molares son débiles (generalmente de 200 a 300). Estas absorciones bencenoides corresponden a transiciones prohibidas adicionales.

Los derivados del benceno sencillos presentan la mayoría de las características del benceno, incluyendo la banda moderada en la región de 210 nm y la banda bencenoide en la región de 260 nm. Los sustituyentes alquilo y los halógenos aumentan los valores de $\lambda_{máx}$ unos 5 nm, como se puede observar en los ejemplos de la Tabla 16.2. Los dobles enlaces conjugados adicionales pueden aumentar el valor de $\lambda_{máx}$ en unos 30 nm, como se puede observar en el espectro UV del estireno de la Figura 16.19.

TABLA 16.2 Espectro ultravioleta del benceno y de algunos derivados

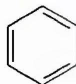
Compuesto	Estructura	Banda moderada $\lambda_{máx}$(nm)	ε	Banda bencenoide $\lambda_{máx}$(nm)	ε
benceno		204	8 800	254	250
etilbenceno	CH_2CH_3	208	7 800	260	220
m-xileno	CH_3, CH_3	212	7 300	264	300
bromobenceno	Br	210	7 500	258	170
estireno		248	15 000	282	740

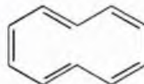
PROBLEMA 16.25

El espectro UV del 1-fenil-2-propen-1-ol muestra una absorción intensa a 220 nm y una absorción más débil a 258 nm. Cuando se trata este compuesto con ácido sulfúrico diluido, se reordena a un isómero que presenta una absorción intensa a 250 nm y una absorción más débil a 290 nm. Sugiera una estructura para este producto isomérico y proponga un mecanismo para su formación.

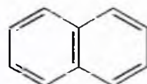
Glosario del Capítulo 16

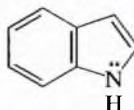
Alótropos Diferentes formas de un mismo elemento, con propiedades distintas; por ejemplo, el diamante, el grafito y los fullerenos son diferentes formas alotrópicas del elemento carbono. (p. 704)
Anillos fusionados Anillos que comparten un enlace carbono-carbono y sus dos átomos de carbono. (p. 702)
Anulenos Hidrocarburos cíclicos con enlaces dobles y sencillos alternados. (p. 683)


[6]anuleno (benceno)


[10]anuleno (ciclodecapentaeno)

Arenos Hidrocarburos aromáticos; generalmente su unidad estructural tiene como base el benceno. (p. 708)
Banda bencenoide Banda débil que aparece entre 250 y 270 nm en el espectro UV de los compuestos aromáticos bencenoides. Esta banda se caracteriza por tener múltiples absorciones puntiagudas (estructura fina). (p. 714)
Buckminsterfullereno (*buckyballs*) Nombre común de la molécula C_{60}, con la misma simetría que un balón de fútbol. La disposición de los anillos de cinco y seis miembros es similar a la de una bóveda geodésica. (p. 706)
Compuesto alifático Compuesto orgánico que no es aromático. (p. 679)
Compuesto antiaromático Compuesto que tiene un anillo continuo de orbitales *p* igual que un compuesto aromático, pero la deslocalización de los electrones pi sobre el anillo hace que la energía electrónica aumente. (p. 688)
En la mayoría de los casos, la estructura ha de ser plana y tener $4N$ electrones pi, donde N es un número entero positivo.
Compuesto aromático Compuesto cíclico que contiene dobles enlaces conjugados, caracterizado por una energía de resonancia inusualmente grande. (pp. 679, 680 y 688)
Para ser aromático, todos los átomos del anillo han de tener orbitales *p* sin hibridar que se solapen para formar un anillo continuo. En la mayoría de los casos, la estructura ha de ser plana y tener $(4N + 2)$ electrones pi, donde N es un número entero positivo. La deslocalización de los electrones pi sobre el anillo hace que la energía electrónica disminuya.
Compuesto heterocíclico (heterociclo) Compuesto cíclico en el que uno o más átomos del anillo no es un carbono. (p. 697)
Heterociclo aromático: compuesto heterocíclico que cumple los criterios de aromaticidad y tiene una gran energía de resonancia.
Compuesto no aromático No es aromático ni antiaromático; carece del anillo continuo de solapamiento de orbitales *p* que se requiere para que sea aromático o antiaromático. (p. 689)
Compuestos aromáticos polinucleares Compuestos aromáticos con dos o más anillos aromáticos fusionados. El naftaleno es un **hidrocarburo aromático polinuclear** (HAP). El indol es un heterociclo aromático polinuclear. (p. 702)

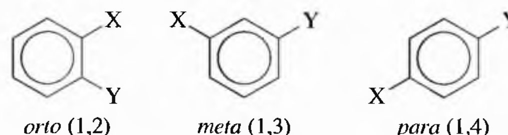

naftaleno



indol

Energía de resonancia Estabilización extra, proporcionada por la deslocalización, respecto a una estructura localizada. En los compuestos aromáticos, la energía de resonancia es la estabilización extra que proporciona la deslocalización de los electrones en el anillo aromático. (p. 682)
Estructura de Kekulé Fórmula estructural clásica para un anillo aromático, con los dobles enlaces localizados. (p. 679)
Fullerenos Término genérico común para las asociaciones de carbono similares al C_{60} (buckminsterfullereno) y compuestos relacionados con él. (p. 705)

Grupo arilo (de forma abreviada **Ar**) Grupo aromático que resulta de abstraer un átomo de hidrógeno del anillo aromático. Es el equivalente aromático del grupo alquilo genérico (**R**). (p. 708)
Grupo bencilo ($PhCH_2$—) Unidad de siete carbonos formada por un anillo bencénico y un grupo metileno. (p. 708)
Grupo fenilo (**Ph** o ϕ) Anillo de benceno sin un átomo de hidrógeno, cuando se nombra como sustituyente en otra molécula. (p. 708)
Ión tropilio Catión del cicloheptatrienilo. (p. 695)
Nanotubos Término común para los compuestos de carbono que constan de un cilindro de anillos de seis miembros fusionados, de forma similar al grafito, y que acaban en una semiesfera de C_{60}. (p. 706)
Orbitales degenerados Orbitales que tienen la misma energía. (p. 685)
Posición *meta* Relación 1,3 en un anillo de benceno. (p. 707)
Posición *orto* Relación 1,2 en un anillo de benceno. (p. 707)
Posición *para* Relación 1,4 en un anillo de benceno. (p. 707)



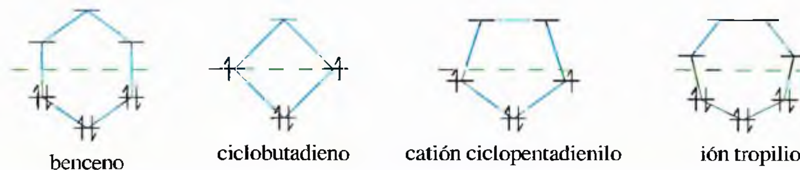
orto (1,2) *meta* (1,3) *para* (1,4)

Regla de Hückel Una molécula o ión cíclico que tiene un anillo continuo de orbitales *p* solapados será:

1. Aromática, si el número de electrones pi es ($4N + 2$), donde N es un número entero positivo.
2. Antiaromática, si el número de electrones pi es $4N$, donde N es un número entero positivo. (p. 689)

Regla del polígono El diagrama de energía de los OM de un sistema cíclico regular, completamente conjugado, tiene la misma forma poligonal que el compuesto con uno de los vértices en la parte inferior (OM completamente enlazante). La línea no enlazante, horizontal, pasa por el centro del polígono. (p. 688)

Diagramas de energía



Pautas esenciales para resolver los problemas del Capítulo 16

1. Ser capaz de construir los orbitales moleculares de un sistema cíclico de orbitales *p* de forma similar al benceno y ciclobutadieno.
2. Utilizar la regla del polígono para representar el diagrama de energía de un sistema cíclico de orbitales *p*, y completarlo con los electrones para mostrar si un compuesto o ión determinado es aromático o antiaromático.
3. Utilizar la regla de Hückel para predecir si un determinado anuleno, heterociclo o ión será aromático, antiaromático o no aromático.
4. En los heterociclos que contienen átomos de nitrógeno, será determinar si los pares de electrones solitarios contribuyen al sistema aromático, y predecir si el átomo de nitrógeno tiene un carácter básico fuerte o débil.
5. Reconocer los sistemas aromáticos fusionados como los hidrocarburos aromáticos polinucleares y los compuestos heterocíclicos fusionados, y utilizar la teoría de los compuestos aromáticos para explicar sus propiedades.
6. Nombrar los compuestos aromáticos y representar las estructuras a partir de sus nombres.
7. Utilizar los espectros de IR, RMN, UV y EM para determinar las estructuras de los compuestos aromáticos. A partir de un compuesto aromático determinado, predecir las características importantes de sus espectros.

Problemas

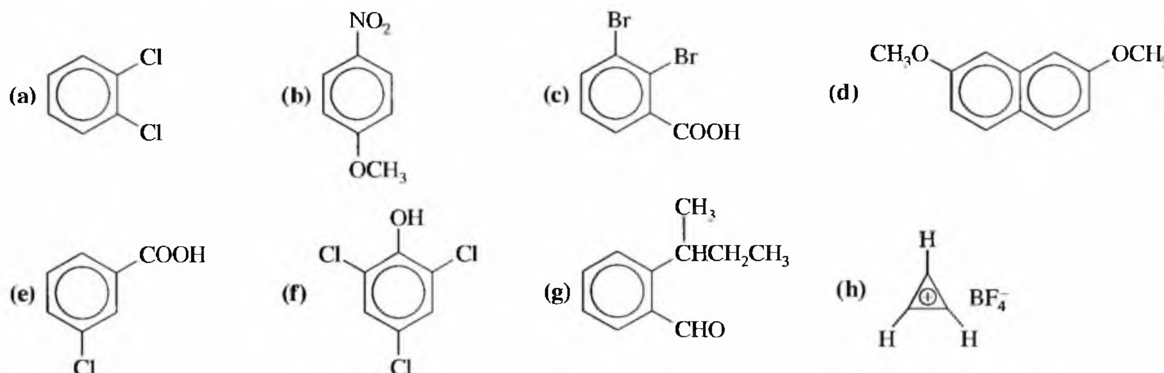
16.26 Defina cada uno de los siguientes términos y ponga un ejemplo de cada uno de ellos.

(a) compuesto aromático heterocíclico **(b)** compuesto antiaromático **(c)** estructura de Kekulé
(d) anuleno **(e)** orbitales degenerados **(f)** regla del polígono
(g) heterociclo aromático polinuclear **(h)** anillos fusionados **(i)** hidrocarburo aromático polinuclear
(j) banda bencenoide (UV) **(k)** nivel completo de los OM **(l)** regla de Hückel
(m) energía de resonancia **(n)** grupo arilo

16.27 Represente la estructura de cada uno de los siguientes compuestos:

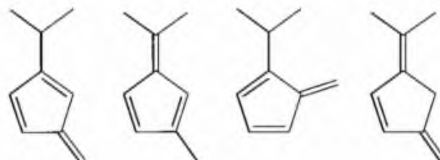
(a) *o*-nitroanisol **(b)** 2,4-dimetoxifenol **(c)** ácido *p*-aminobenzoico
(d) 4-nitroanilina **(e)** *m*-clorotolueno **(f)** *p*-divinilbenceno
(g) *p*-bromoestireno **(h)** 3,5-dimetoxibenzaldehído **(i)** cloruro de tropilio
(j) ciclopentadienuro de sodio **(k)** 2-fenilpropan-1-ol **(l)** bencil metil éter

16.28 Nombre los siguientes compuestos:

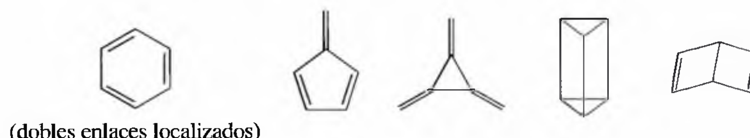


16.29 Formule y nombre todos los metil, dimetil y trimetilbencenos.

16.30 Uno de los siguientes hidrocarburos es mucho más ácido que el resto. Indique cuál de ellos y explique a qué se debe su mayor acidez.

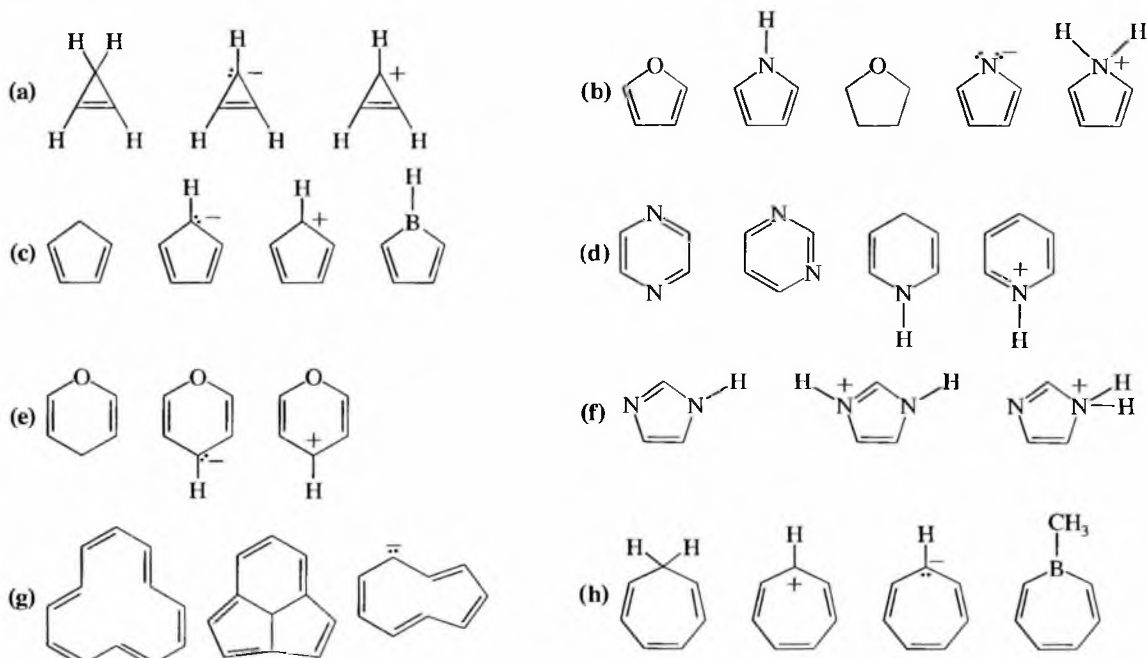


16.31 En la época de Kekulé, se conocía el ciclohexano y no había pruebas de que el benceno fuera un anillo de seis miembros. La determinación de la estructura del benceno dependió en gran medida del número de bencenos mono y disustituidos que se conocían, junto con el conocimiento de que el benceno no reaccionaba como un alqueno normal. Las estructuras que se propusieron fueron las siguientes:

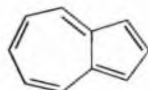


(a) Explique por qué hay seis átomos de hidrógeno en cada estructura.
(b) Represente, para cada estrutura, todos los derivados monobromados (C_6H_5Br) posibles que se formarían sustituyendo un átomo de hidrógeno por uno de bromo. Del benceno se sabía que sólo tenía un derivado monobromado.
(c) De cada una de las estructuras del apartado (b) que sólo tienen un derivado monobromado, represente todos los dibromoderivados. Del benceno se sabía que tenía tres derivados dibromados, pero la teoría de resonancia era desconocida.
(d) Determine qué estructura era más consistente con los conocimientos que se tenían sobre el benceno: el benceno da lugar a la formación de un derivado monobromado y a tres derivados dibromados, y da negativo en los tests característicos de los alquenos.
(e) La estructura que se consideró más probable para el benceno se conoce como *benceno de Ladenburg*. nombre del químico que la propuso. ¿Qué factores hacen que el benceno de Ladenburg sea relativamente inestable, en contraste con la estabilidad que se observa en el benceno real?

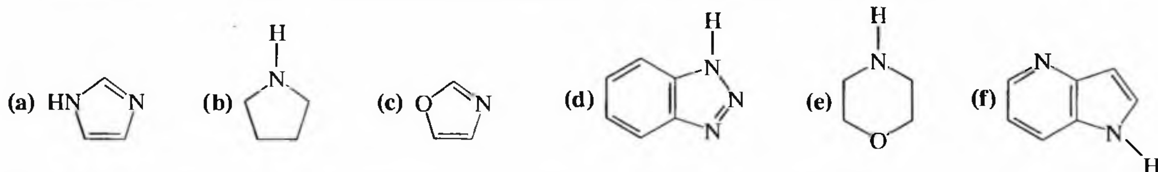
16.32 Las siguientes moléculas e iones están agrupados por estructuras similares. Clasifique cada una de ellas como aromática, antiaromática o no aromática. En el caso de las especies aromática y antiaromática, diga el número de electrones pi que tiene el anillo.



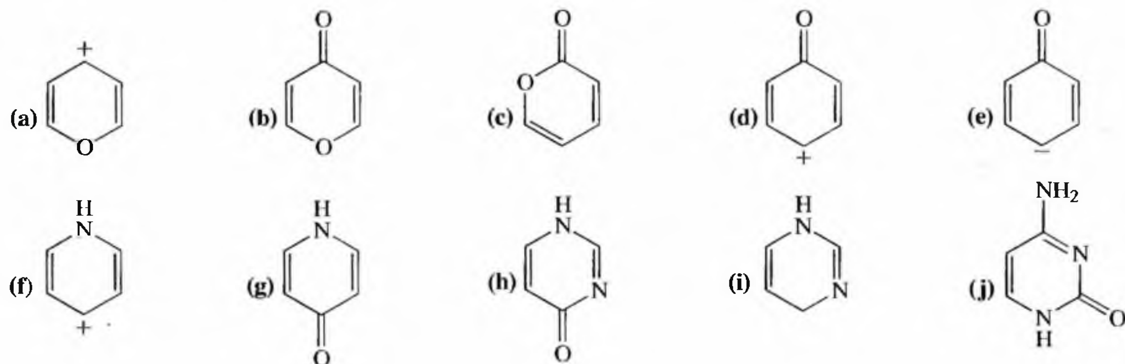
16.33 El azuleno es un hidrocarburo de color azul intenso con una energía de resonancia de 49 kcal/mol (205 kJ/mol). El azuleno tiene diez electrones pi, por lo que podría ser considerado un anillo aromático. Tiene un momento dipolar demasiado elevado (1.0 Debyes) para un hidrocarburo, lo que indica una separación de cargas significativa. Explique cómo se puede originar esta separación de cargas.


azuleno

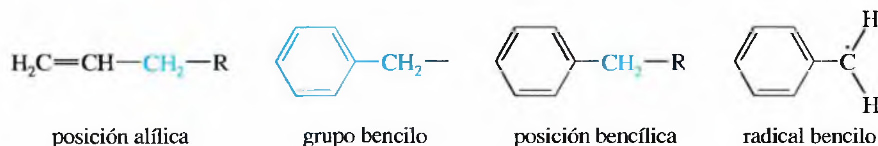
16.34 Cada uno de los siguientes heterociclos tiene uno o más átomos de nitrógeno. Clasifique cada átomo de nitrógeno como muy básico o débilmente básico, de acuerdo con la disponibilidad de su par de electrones solitario.



*16.35 Alguno de los compuestos siguientes tiene propiedades aromáticas, mientras que otros no.
(1) Prediga qué compuestos es probable que sean aromáticos y explique por qué.
(2) Prediga qué átomos de nitrógeno son más básicos que el agua y cuáles menos básicos.



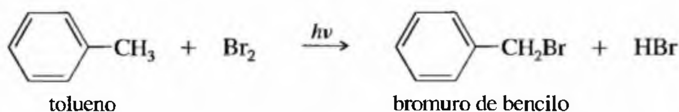
***16.36** El anillo de benceno altera la reactividad de un grupo vecino en *posición bencílica* mucho más que un doble enlace altera la reactividad de los grupos en posición alílica.



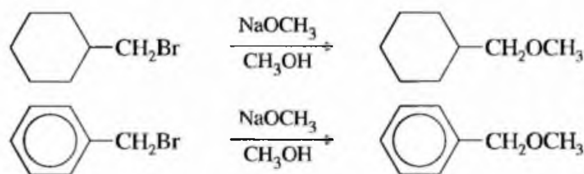
Los cationes, aniones y radicales bencílicos son más estables que los intermedios alquilo sencillos.

(a) Utilice estructuras de resonancia para indicar la deslocalización (sobre cuatro átomos de carbono) de la carga positiva, electrón impar y carga negativa del catión, radical y anión bencilo, respectivamente.

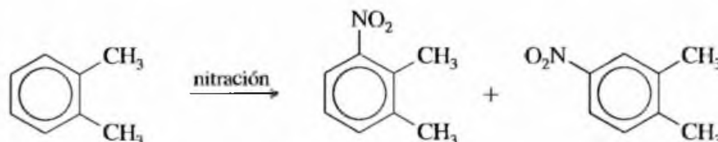
(b) El tolueno reacciona con bromo en presencia de luz para dar lugar a bromuro de bencilo. Proponga un mecanismo para esta reacción.



(c) ¿Cuál de las siguientes reacciones será más rápida y dará lugar al mejor rendimiento? Represente el estado de transición para explicar su respuesta.



16.37 Antes de que se inventara la espectroscopía, se utilizaba el *método absoluto de Körner* para determinar si un derivado disustituido del benceno era el isómero *orto*, *meta* o *para*. El método de Körner consistía en añadir un tercer grupo (normalmente un grupo nitro) y determinar cuántos isómeros se formaban. Por ejemplo, cuando se nitra el *o*-xileno (por un método que aparece en el Capítulo 17), se forman dos isómeros.



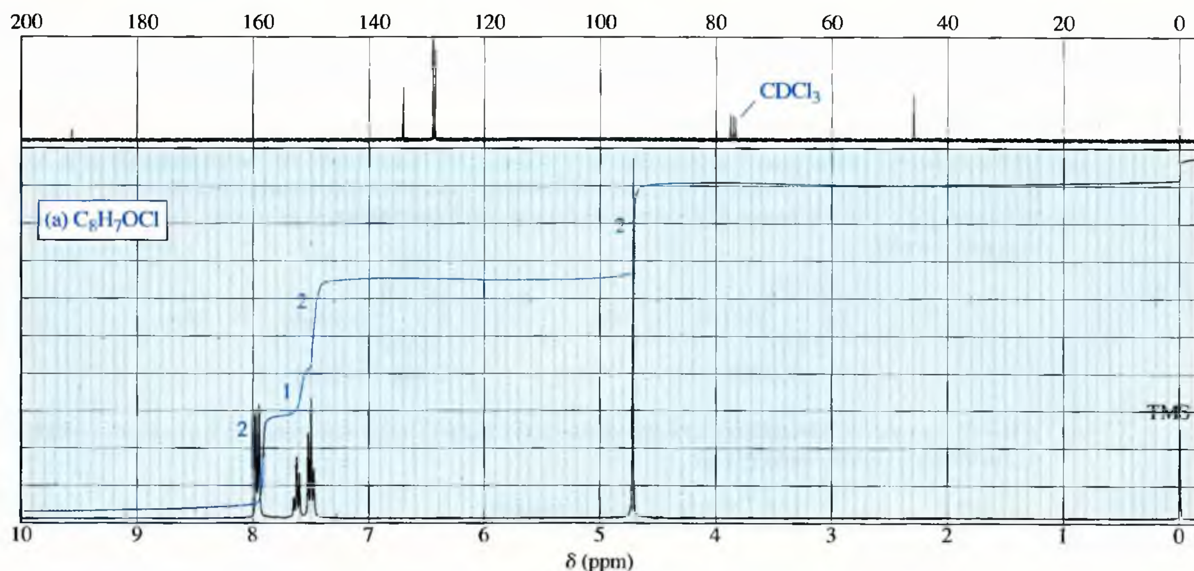
(a) ¿Cuántos isómeros se forman en la nitración del *m*-xileno?

(b) ¿Cuántos isómeros se forman en la nitración del *p*-xileno?

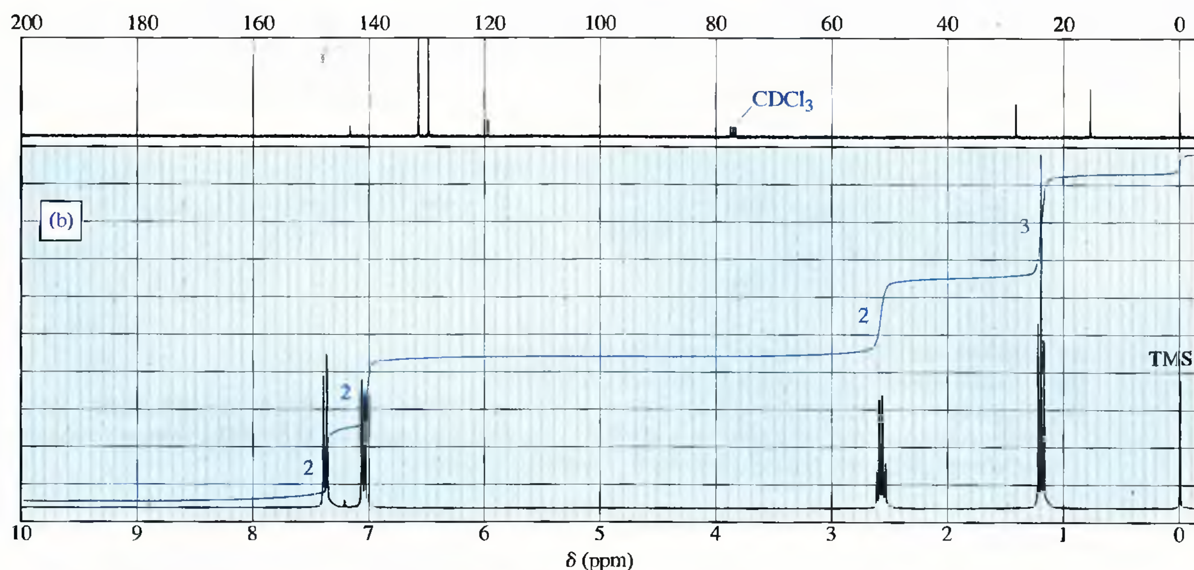
(c) Un químico de mediados del siglo XIX aisló un compuesto aromático de fórmula molecular $C_6H_4Br_2$. Posteriormente nitró cuidadosamente este compuesto y purificó tres isómeros de fórmula $C_6H_3Br_2NO_2$. Proponga estructuras para el compuesto dibromado original y para los tres derivados nitrados.

16.38 Proponga una estructura coherente para cada espectro de RMN, teniendo también en cuenta la información adicional que se proporciona.

(a) El análisis elemental muestra que la fórmula molecular es C_8H_7OCl. El espectro de IR presenta una absorción moderada a 1 602 cm^{-1} y una absorción fuerte a 1 690 cm^{-1}.



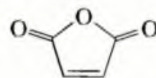
(b) El espectro de masas presenta un ión molecular doble de relación 1 : 1 a m/z = 184 y 186.



16.39 Recuerde (Sección 16.10) que dos posiciones de antraceno a veces reaccionan de forma más parecida a los polienos que a los compuestos aromáticos.

(a) Represente la estructura de Kekulé que muestra que las posiciones reactivas del antraceno son los extremos de un dieno, apropiado para una reacción de Diels-Alder.

(b) La reacción de Diels-Alder del antraceno con ácido maleico es un experimento frecuente en el laboratorio. Prediga el producto Diels-Alder de esta reacción.



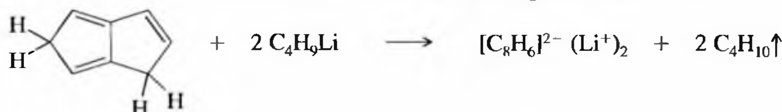
anhídrido maleico

16.40 El bifenilo tiene la siguiente estructura:



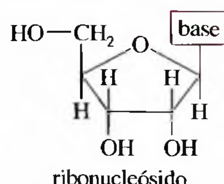
(a) ¿El bifenilo es un hidrocarburo aromático polinuclear (fusionado)?
(b) ¿Cuántos electrones pi hay en los dos anillos aromáticos del bifenilo? ¿Qué relación hay si se comparan con el número de electrones del naftaleno?
(c) El calor de hidrogenación del bifenilo es aproximadamente de 100 kcal/mol (418 kJ/mol). Calcule la energía de resonancia del bifenilo.
(d) Compare la energía de resonancia del bifenilo con la del naftaleno y con la de dos anillos de benceno. Explique la diferencia entre las energías de resonancia del naftaleno y del bifenilo.

16.41 El siguiente hidrocarburo reacciona con dos equivalentes de butillitio para dar lugar a un dianión de fórmula $[C_8H_6]^{2-}$. Proponga una estructura para este dianión y sugiera por qué se forma tan rápidamente.

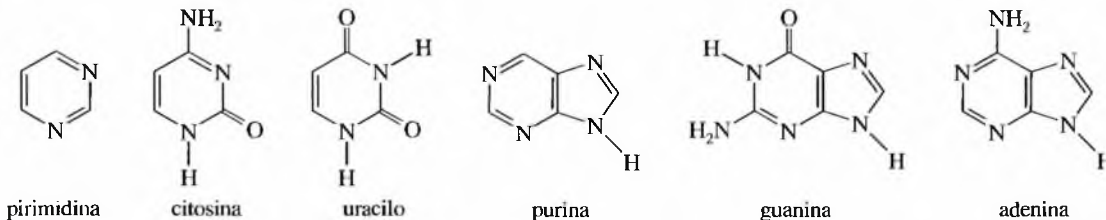


16.42 ¿Cómo transformaría el 1,3,5,7-ciclononatetraeno en un compuesto aromático?

***16.43** Los ribonucleósidos que constituyen el ácido ribonucleico (ARN) están formados de D-ribosa (un azúcar) y cuatro «bases» heterocíclicas. La estructura general de un ribonucleósido es:

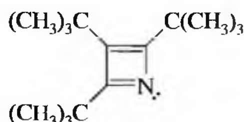


Las cuatro bases heterocíclicas son citosina, uracilo, guanina y adenina. La citosina y el uracilo se denominan *bases pirimidínicas* porque su estructura contiene el anillo de la pirimidina. La guanina y la adenina se denominan *bases púricas* porque su estructura contiene el anillo de la purina.



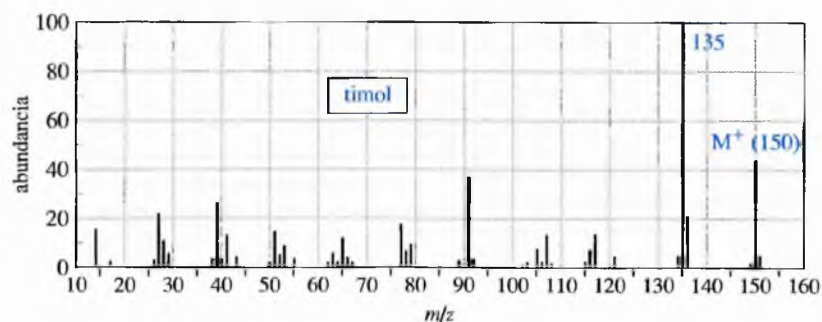
(a) Determine qué anillos de estas bases son aromáticos.
(b) Prediga qué átomos de nitrógeno son básicos.
(c) ¿Alguna de estas bases forma fácilmente un tautómero que sea aromático? (considere el movimiento de un protón desde un nitrógeno a un grupo carbonilo, para dar lugar a un derivado fenólico).

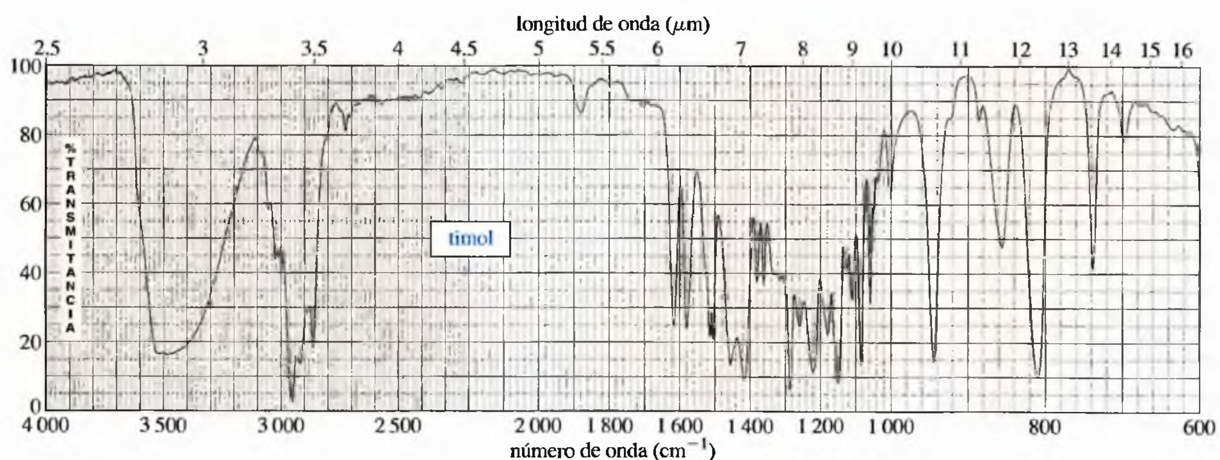
***16.44** El compuesto siguiente ha sido sintetizado y caracterizado:

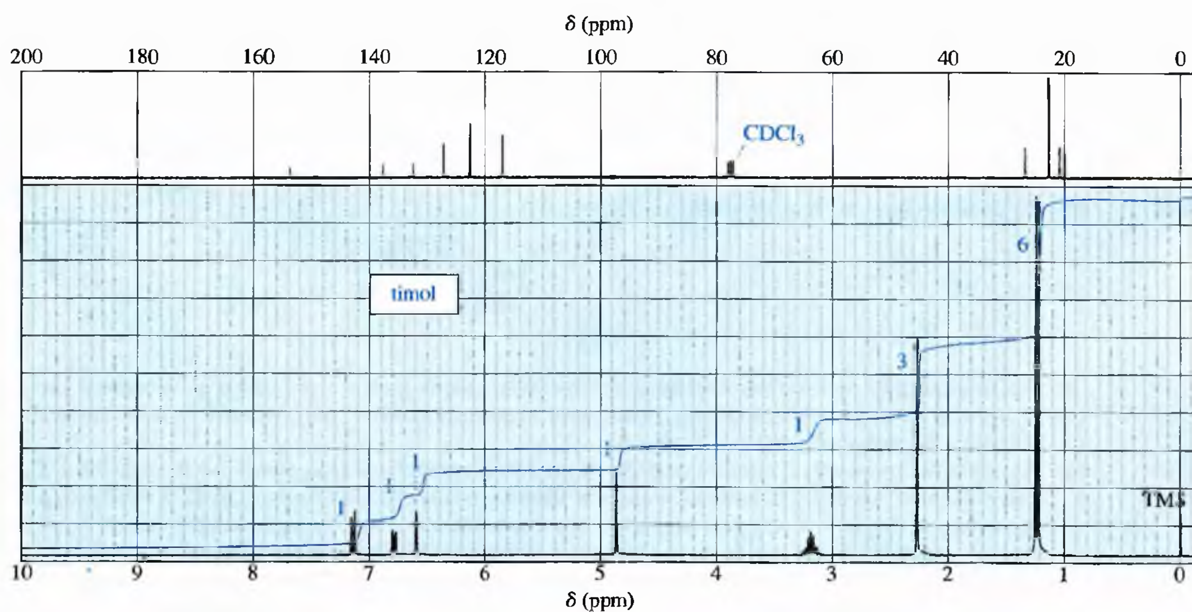


(a) Sabiendo que esta molécula es completamente conjugada, ¿podría decir si es aromática, antiaromática o no aromática?
(b) ¿Por qué se ha sintetizado la molécula con tres sustituyentes *terc*-butilo?, ¿por qué no se sintetizó sin sustituyentes?
(c) ¿El átomo de nitrógeno es básico? Explíquelo.
(d) A temperatura ambiente, el espectro de RMN de protón sólo presenta dos singuletes con una relación 1 : 2. La señal más pequeña no cambia con la temperatura. Si se disminuye la temperatura hasta −110°C, la señal más grande se ensancha y se divide en dos nuevos singuletes, uno a cada lado del desplazamiento químico inicial. A −110°C, el espectro está formado por tres singuletes separados de áreas 1 : 1 : 1. Explique qué datos de estos espectros de RMN indican el enlace en esta molécula. ¿Su conclusión basada en los datos de RMN coincide con su predicción del apartado (a)? Razónelo.

16.45 Un estudiante encontró una botella antigua etiquetada como «timol» en una estantería del almacén. Después de percibir un olor agradable, obtuvo el siguiente espectro de masas, de IR y RMN. El pico RMN a $\delta = 4.8$ ppm desaparecía al mezclarlo con D_2O. Proponga una estructura para el timol y explique por qué su estructura es coherente con los datos espectrales. Proponga una fragmentación para explicar el pico a m/z = 135 en el EM y explique por qué el ión resultante es relativamente estable.

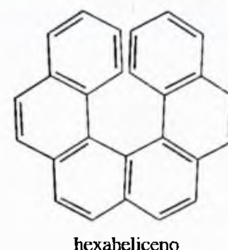






***16.46** De un compuesto desconocido se obtuvieron los siguientes espectros de masas, de IR y RMN. Proponga una estructura y explique su coherencia con los espectros. Indique qué fragmentaciones dan lugar a los picos intensos a m/z = 127 y 155 en el espectro de masas.

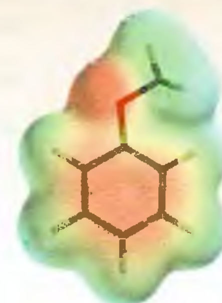
***16.47** El hexaheliceno (a la derecha) podría parecer que carece de actividad óptica, ya que todos sus átomos de carbono tienen hibridación sp^2 y aparenta ser plano; sin embargo, del hexaheliceno se han sintetizado y separado enantiómeros, y tiene una gran rotación óptica: $[\alpha]_D = 3\,700°$. Explique por qué el hexaheliceno es ópticamente activo y por que la rotación es tan grande.



hexaheliceno

CAPÍTULO 17

Reacciones de compuestos aromáticos

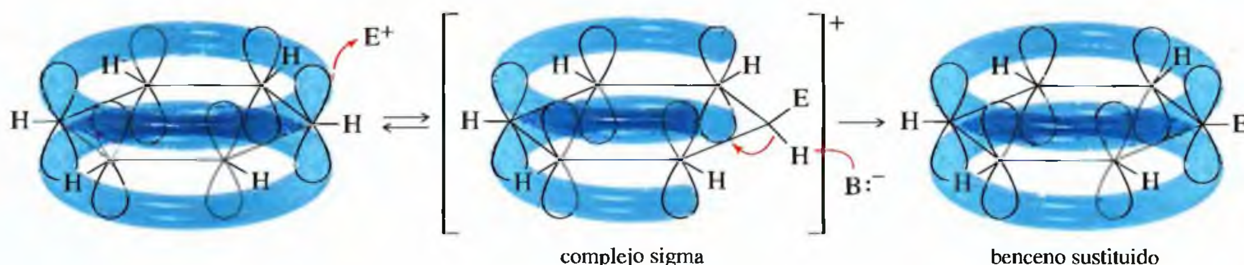


MPE del anisol

Después de entender las propiedades que hacen que un compuesto sea aromático, se estudiarán las reacciones de los compuestos aromáticos. Gran parte de este capítulo está dedicado a las *sustituciones aromáticas electrofílicas*, el mecanismo más importante que está implicado en las reacciones de los compuestos aromáticos. Muchas reacciones del benceno y de sus derivados se explican mediante pequeñas variaciones de la sustitución aromática electrofílica. Se estudiarán varias de estas reacciones y se considerará cómo influyen los sustituyentes del anillo en la reactividad frente a la sustitución aromática electrofílica y en la regioquímica de los productos. También se estudiarán otras reacciones de los compuestos aromáticos, incluyendo la sustitución aromática nucleofílica, reacciones de adición, reacciones de las cadenas laterales (sustituyentes alquílicos del benceno) las reacciones especiales de los fenoles.

17.1 Sustitución electrofílica aromática

Al igual que los alquenos, el benceno tiene nubes de electrones pi por encima y por debajo de sus enlaces sigma. A pesar de que los electrones pi del benceno se encuentran en un sistema aromático estable, están disponibles para atacar a un electrófilo fuerte y dar lugar a un carbocatión. Este carbocatión estabilizado por resonancia se denomina **complejo sigma**[1] debido a que el electrófilo se une al anillo del benceno mediante un nuevo enlace sigma.



complejo sigma

benceno sustituido

El complejo sigma (también llamado *ión arenio*) no es aromático, ya que el átomo de carbono con hibridación sp^3 interrumpe el anillo de orbitales *p*. Esta pérdida de aromaticidad contribuye a la naturaleza altamente endotérmica de este primer paso. El complejo sigma vuelve a adquirir aromaticidad bien por una inversión del primer paso (nueva conversión a los reactivos) o por la pérdida del protón del átomo de carbono tetraédrico, dando lugar a un producto de sustitución.

La reacción global es la *sustitución* de un protón (H^+) del anillo aromático por un electrófilo (E^+): **sustitución electrofílica aromática (S_EAr)**. Esta clase de reacciones incluye las sustituciones de protones aromáticos por una amplia variedad de reactivos electrofílicos. Al facilitar la introducción de grupos funcionales directamente en el anillo aromático, la sustitución electrofílica aromática es el método más importante para la síntesis de compuestos aromáticos sustituidos.

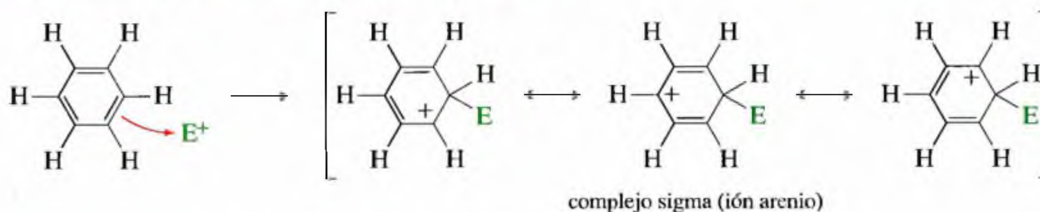
SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Observe que las tres formas de resonancia del complejo sigma presentan la carga positiva en los tres átomos de carbono *orto* y *para* respecto a la sustitución.

[1] *Nota de los traductores:* este complejo denominado *sigma* es un catión ciclohexadienilo comúnmente conocido como *intermedio de Wheland.*

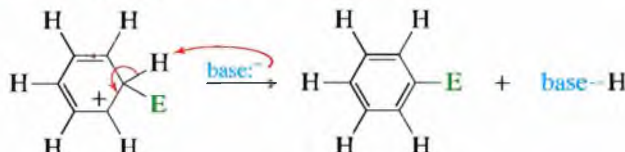
MECANISMO CLAVE Sustitución electrofílica aromática

Paso 1: el ataque del electrófilo da lugar al complejo sigma.



complejo sigma (ión arenio)

Paso 2: la pérdida de un protón da lugar al producto de sustitución.

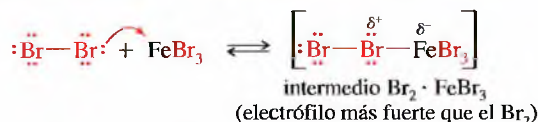


17.2 Halogenación del benceno

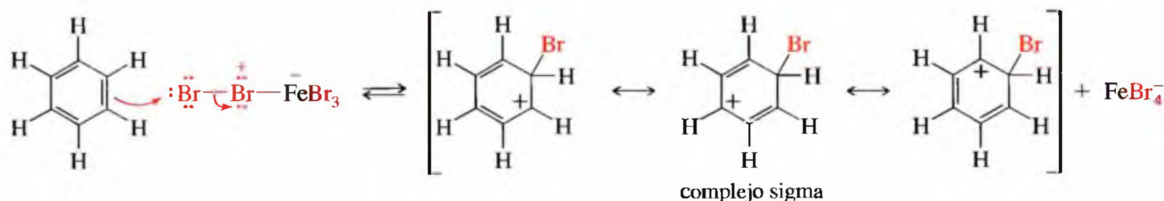
Bromación del benceno La bromación sigue el mecanismo general de la sustitución aromática electrofílica. El bromo no es suficientemente electrofílico para reaccionar con el benceno, pero un ácido de Lewis fuerte, como el $FeBr_3$, cataliza la reacción. El bromo cede un par de electrones al $FeBr_3$, formando un electrófilo más fuerte con un enlace Br—Br más débil y una carga positiva parcial en uno de los átomos de bromo. El ataque del benceno forma el complejo sigma. El ión bromuro del $FeBr_4^-$ actúa como una base débil, abstrayendo un protón del complejo sigma y dando lugar al producto aromático. En el proceso global se libera HBr y se regenera el catalizador.

MECANISMO Bromación del benceno

Paso 1: formación de un electrófilo más fuerte.

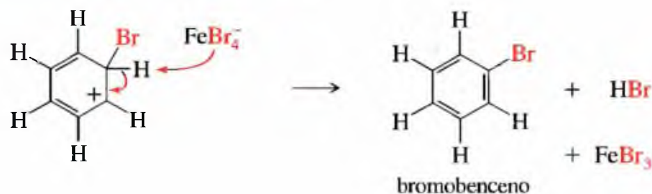


Paso 2: ataque electrofílico y formación del complejo sigma.

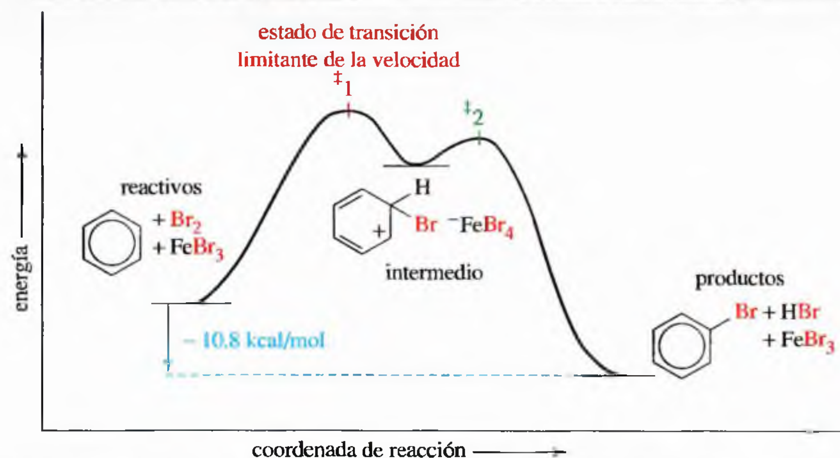


complejo sigma

Paso 3: la pérdida de un protón da lugar a los productos.



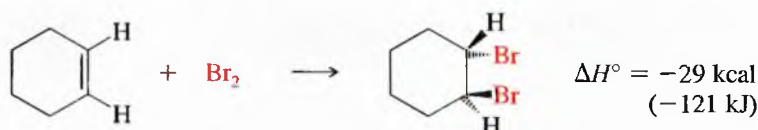
bromobenceno



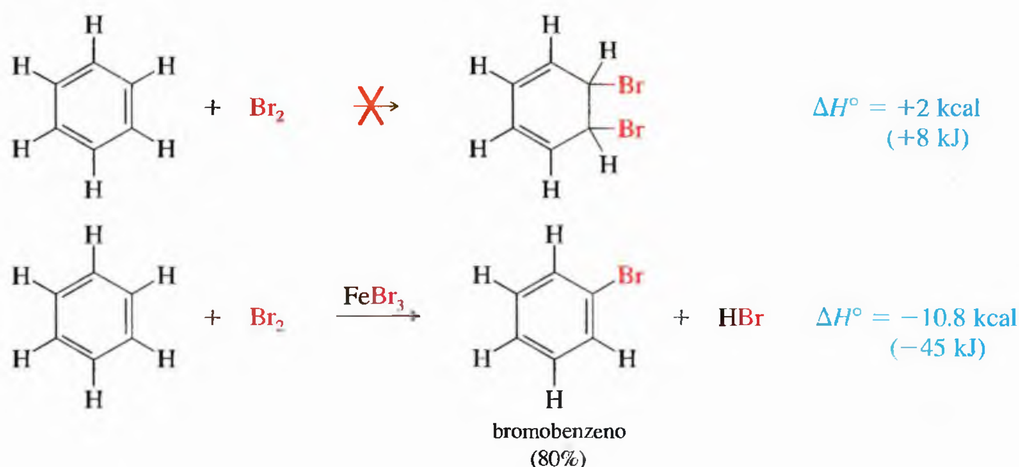
▶ **Figura 17.1**
El diagrama de energía de la bromación del benceno muestra que el primer paso es endotérmico y el segundo paso es fuertemente exotérmico.

La formación del complejo sigma es el paso limitante de velocidad, y el estado de transición que conduce hacia él ocupa el punto de energía más alto en el diagrama de energía (Figura 17.1). Este paso es fuertemente endotérmico debido a que se forma un carbocatión no aromático. El segundo paso es exotérmico porque se vuelve a recuperar la aromaticidad, perdiéndose una molécula de HBr. La reacción total es exotérmica en 10.8 kcal/mol (45 kJ/mol).

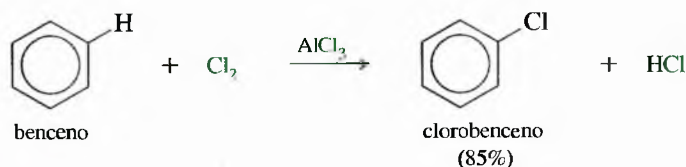
Comparación con los alquenos El benceno no es tan reactivo como los alquenos, los cuales reaccionan rápidamente con bromo a temperatura ambiente para dar lugar a productos de adición (Sección 8.10). Por ejemplo, el ciclohexeno reacciona para dar lugar al *trans*-1,2-dibromociclohexano. Esta reacción es exotérmica en 29 kcal/mol (121 kJ/mol).



La adición de bromo a benceno es *endotérmica,* ya que se requiere la pérdida de estabilidad por aromaticidad. En circunstancias normales esta reacción no se suele producir. La *sustitución* de un átomo de hidrógeno por bromo da lugar a un producto aromático. La sustitución es exotérmica, pero requiere un ácido de Lewis como catalizador para transformar al bromo en un electrófilo más fuerte.



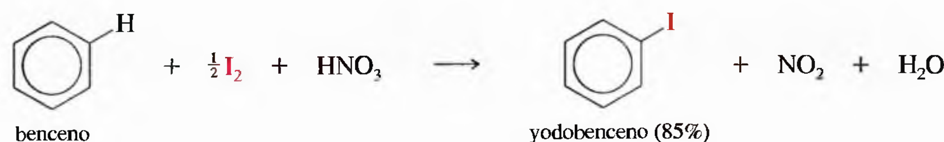
Cloración del benceno La cloración del benceno transcurre de forma parecida a la bromación, excepto en que como catalizador se suele utilizar el cloruro de aluminio ($AlCl_3$) como ácido de Lewis.



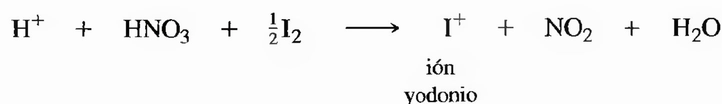
PROBLEMA 17.1

Proponga un mecanismo detallado para la reacción del benceno con cloro utilizando como catalizador cloruro de aluminio.

Yodación del benceno La yodación del benceno requiere un agente oxidante ácido, como el ácido nítrico. El ácido nítrico se consume en la reacción, por lo que más que un catalizador es un reactivo (un oxidante).



La yodación probablemente es una sustitución aromática electrofílica con el ión yodonio (I^+) actuando como electrófilo. El ión yodonio se genera a partir de la oxidación de yodo con ácido nítrico.



$$H^+ + HNO_3 + \tfrac{1}{2}I_2 \longrightarrow I^+ + NO_2 + H_2O$$

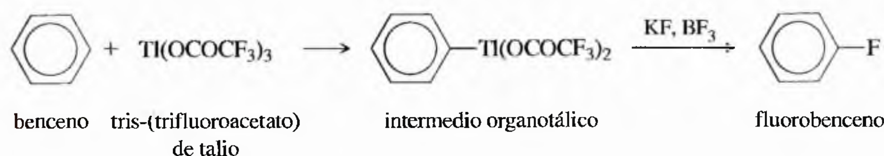
ión yodonio

PROBLEMA 17.2

Proponga un mecanismo para la reacción del benceno con el ión yodino.

PROBLEMA 17.3

La fluoración controlada del benceno es difícil, pero se puede llevar a cabo mediante un proceso de taliación en dos pasos. El benceno reacciona con tris(trifluoroacetato) de talio, $Tl(OCOCF_3)_3$, para formar un intermedio organotálico. La reacción posterior con fluoruro de potasio y trifluoruro de boro da lugar al fluoruro de arilo. Proponga un mecanismo para el primer paso, la taliación del benceno.

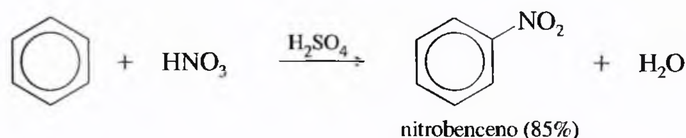


Sugerencia: la ionización del acetato de mercurio (II) da lugar al electrófilo que produce la oximercuriación de un alqueno (Sección 8.5). Una ionización similar de tris-(trifluoroacetato) de talio da lugar a un electrófilo que sustituye a un hidrógeno en el anillo aromático.

Las reacciones de taliación son potencialmente útiles, pero los compuestos organotálicos son altamente tóxicos y fácilmente absorbidos a través de la piel.

17.3 Nitración del benceno

El benceno reacciona con ácido nítrico concentrado y caliente para formar nitrobenceno. Esta reacción lenta no es conveniente porque una mezcla caliente de ácido nítrico con cualquier material que se pueda oxidar puede explotar. Un procedimiento más seguro y conveniente consiste en utilizar una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico. El ácido sulfúrico es un catalizador, hace que la **nitración** sea más rápida y se pueda realizar a temperatura más baja.



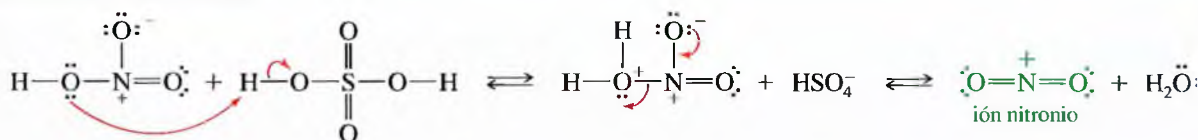
nitrobenceno (85%)

Los compuestos aromáticos nitroderivados son componentes de muchos medicamentos, tales como el antibiótico cloranfenicol. El cuerpo reduce los grupos nitro de los compuestos aromáticos a las correspondientes aminas aromáticas.

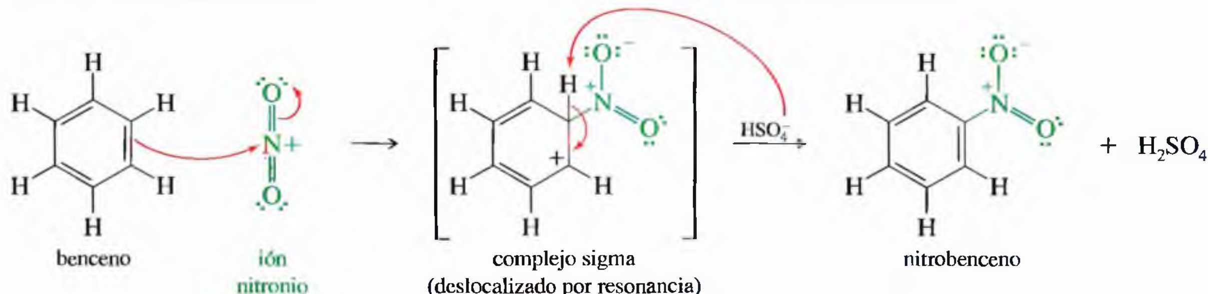
A continuación se muestra el mecanismo. El ácido sulfúrico reacciona con ácido nítrico para formar el **ión nitronio** ($^+NO_2$), un poderoso electrófilo. El mecanismo es similar a las deshidrataciones catalizadas por ácido sulfúrico. El ácido sulfúrico protona el grupo hidroxilo del ácido nítrico, haciendo que se se desprenda una molécula de agua y formando un ión nitronio. El ión nitronio reacciona con benceno para formar un complejo sigma. La pérdida de un protón del complejo sigma da lugar a nitrobenceno.

MECANISMO Nitración del benceno

Formación del ión nitronio.



Paso 1: ataque electrofílico. *Paso 2:* pérdida de un protón.

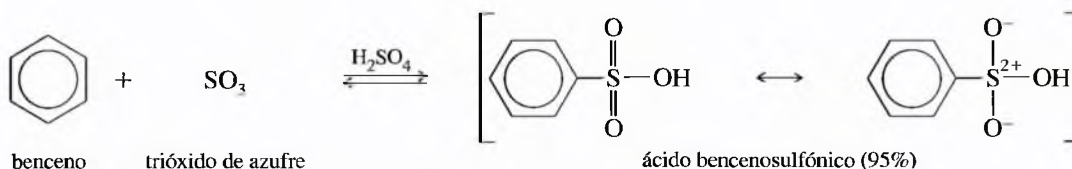


PROBLEMA 17.4

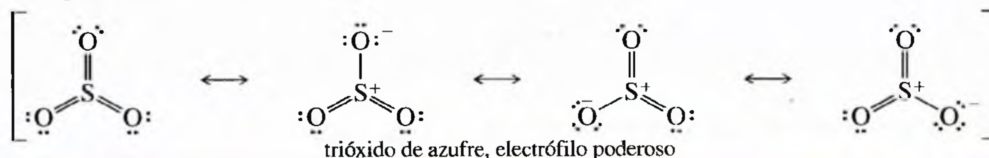
El *p*-xileno experimenta nitración mucho más rápidamente que el benceno. Utilice las formas de resonancia del complejo sigma para explicar este aumento de velocidad.

17.4 Sulfonación del benceno

Ya se han utilizado con anterioridad ésteres del ácido *p*-toluensulfónico como derivados activados de los alcoholes con un buen grupo saliente, el grupo tosilato (Sección 11.5). El ácido *p*-toluensulfónico es un ejemplo de los *ácidos arilsulfónicos* (fórmula general $Ar—SO_3H$), que con frecuencia se utilizan como catalizadores ácidos fuertes, siendo solubles en disolventes orgánicos no polares. Los ácidos arilsulfónicos se sintetizan fácilmente mediante **sulfonación** de derivados bencénicos, sustitución aromática electrofílica que utiliza trióxido de azufre (SO_3) como electrófilo.

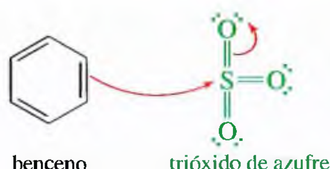


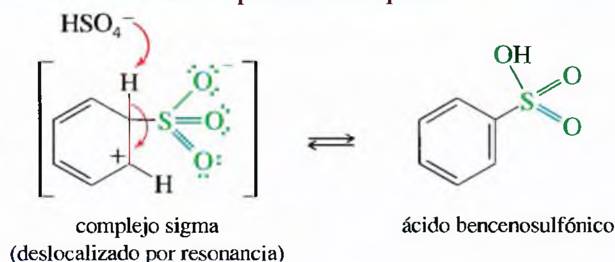
«Ácido sulfúrico fumante» es el nombre común del ácido sulfúrico concentrado que contiene disuelto un 7% (en peso) de SO_3. El trióxido de azufre es el precursor (*anhídrido*) del ácido sulfúrico, ya que reacciona con agua para generar H_2SO_4. A pesar de ser neutro (sin carga), el trióxido de azufre es un fuerte electrófilo, con tres enlaces sulfonilo (S═O) con la densidad electrónica distribuida de tal manera que disminuye con la proximidad al átomo de azufre. El benceno ataca al trióxido de azufre, formando un complejo sigma. La pérdida de un protón del carbono tetraédrico y la reprotonación del oxígeno da lugar al ácido bencenosulfónico.



MECANISMO Sulfonación del benceno

Paso 1: ataque electrofílico. *Paso 2:* pérdida de un protón.

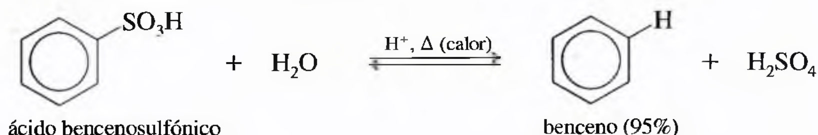




PROBLEMA 17.5

Utilice las formas de resonancia para explicar cómo el complejo sigma dipolar mostrado anteriormente tiene la carga positiva deslocalizada sobre tres átomos de carbono y la carga negativa sobre tres átomos de oxígeno.

Desulfonación La sulfonación es reversible, el grupo del ácido sulfónico puede ser eliminado de un anillo aromático mediante el calentamiento en ácido sulfúrico diluido. En la práctica, con frecuencia se utiliza vapor de agua, para aprovechar el agua y el calor necesarios para realizar la **desulfonación**.



El mecanismo de la desulfonación es el mismo que el de la sulfonación, aunque el orden es el opuesto. Se añade un protón a un carbono del anillo para formar un complejo sigma; la pérdida posterior del trióxido de azufre da lugar al anillo aromático no sustituido.

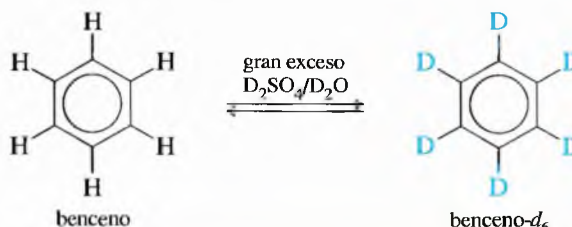


Los compuestos aromáticos sulfonados se liberan al medio ambiente en cantidades importantes como resultado de su utilización doméstica e industrial. En el hogar se utilizan principalmente como componentes de los detergentes (alquilbencenosulfonatos).

Protonación del anillo aromático, intercambio hidrógeno-deuterio La desulfonación implica la protonación de un anillo aromático para formar un complejo sigma. De forma similar, si un protón ataca al benceno, el complejo sigma puede perder cualquiera de los dos protones del carbono tetraédrico. Se puede comprobar que se ha producido esta reacción utilizando un ión deuterio (D^+) en lugar de un protón y mostrando que el producto contiene un átomo de deuterio en lugar de hidrógeno. Este experimento se lleva a cabo fácilmente añadiendo D_2O (agua deuterada o agua pesada) a SO_3, generando D_2SO_4. El benceno reacciona con D_2SO_4 dando lugar a un producto deuterado.



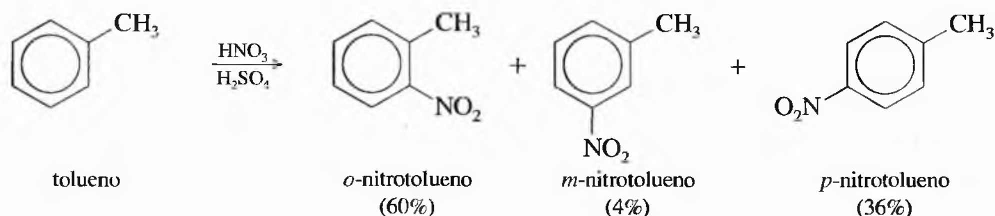
La reacción es reversible, pero en el equilibrio, los productos finales reflejan la relación D/H de la solución. Un gran exceso de deuterio da lugar a un producto con los seis hidrógenos del benceno sustituidos por deuterio. Esta reacción es la base del método de preparación del benceno-d_6 (C_6D_6), disolvente común en RMN.



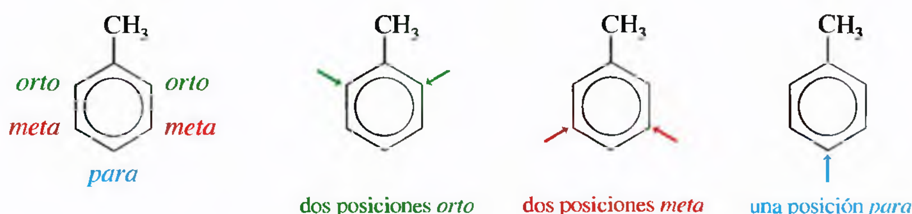
17.5 Nitración del tolueno: efecto de la sustitución con grupos alquilo

Hasta ahora sólo se ha considerado el benceno como sustrato en la sustitución aromática electrofílica. Para sintetizar compuestos aromáticos más complicados, se necesita tener en cuenta los efectos que podrían tener la naturaleza de los sustituyentes presentes en el anillo y sus posiciones relativas; por ejemplo, el tolueno (metilbenceno) reacciona con una mezcla de ácido nítrico y sulfúrico de forma parecida a como lo hace el benceno, pero con algunas diferencias interesantes:

1. El tolueno reacciona unas 25 veces más deprisa que el benceno en las mismas condiciones. Se dice que el tolueno está **activado** para la sustitución electrofílica aromática y que el grupo metilo es un **grupo activante**.
2. La nitración del tolueno da lugar a una mezcla de productos, principalmente los que se forman en sustituciones *orto* y *para*. Debido a esta preferencia, se dice que el grupo metilo del tolueno es un ***orto-* y *para-*director**.

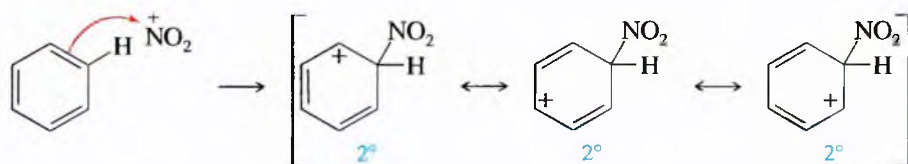


Esta relación de productos indica que la orientación de la sustitución no es al azar. Si cada posición C—H fuese igualmente reactiva, habría la misma cantidad de sustitución *orto* y *meta*, y la mitad de sustitución *para*: 40% *orto*, 40% *meta* y 20% *para*. Esta predicción estadística se basa en que hay dos posiciones *orto*, dos posiciones *meta* y una posición *para*.

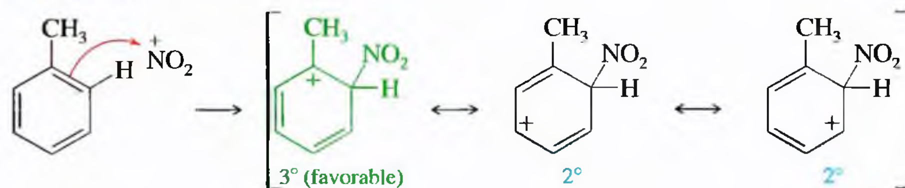


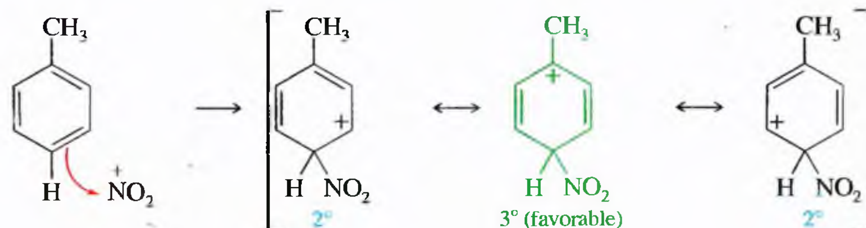
El paso limitante de la velocidad de reacción (estado de transición de energía más alta) de una sustitución electrofílica aromática es el primer paso, la formación del complejo sigma. En este paso el electrófilo se enlaza al anillo, determinando los modelos de sustitución. Se puede explicar el incremento de la velocidad de reacción y la preferencia por la sustitución *orto* y *para* teniendo en cuenta las estructuras de los complejos sigma intermedios. En esta reacción endotérmica, la estructura del estado de transición que da lugar al complejo sigma se asemeja al producto (postulado de Hammond, Sección 4.14). La formación del producto se puede justificar utilizando las estabilidades de los complejos sigma para indicar las energías relativas de los estados de transición que conducen a él.

Cuando el benceno reacciona con el ión nitronio, el complejo sigma resultante tiene la carga positiva distribuida entre tres átomos de carbono secundarios (2°).

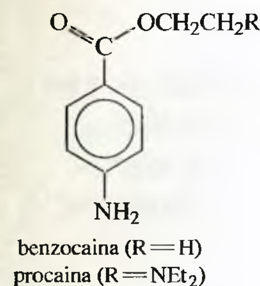


En la sustitución *orto* o *para* del tolueno, la carga positiva se reparte entre dos átomos de carbono secundarios y un átomo de carbono terciario (3°) (el que soporta el grupo CH_3).

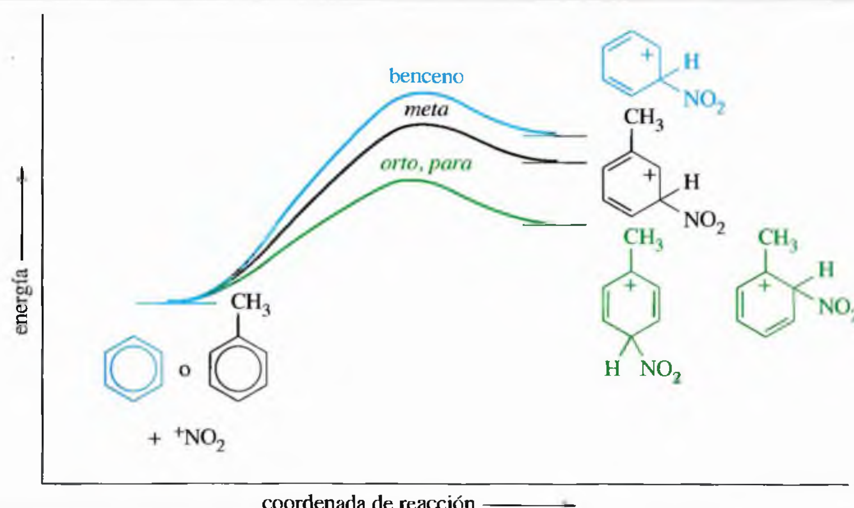




El *p*-nitrotolueno es la sustancia de partida para la síntesis de la benzocaína y procaína, sustancias que se utilizan en anestesia local (véase Sección 19.19C, «Reducción de nitrocompuestos», p. 884).



benzocaina (R=H)
procaina (R=NEt_2)

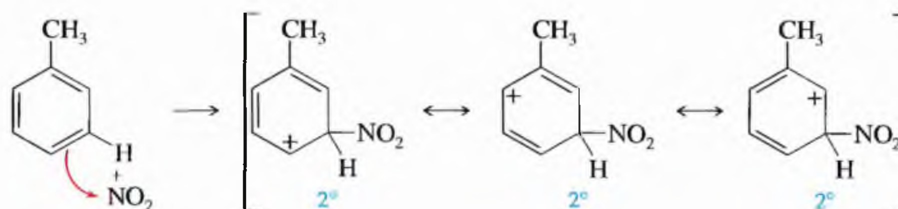


▶ **Figura 17.2**
El grupo metilo del tolueno estabiliza los complejos sigma y los estados de transición que conducen a ellos. Esta estabilización es más efectiva cuando el grupo metilo está en posición *orto* o *para* respecto al grupo sustituido.

Como los complejos sigma formados por el ataque *orto* y *para* tienen formas de resonancia con carbocationes terciarios, son más estables que el complejo sigma que se forma en la nitración del benceno, por lo tanto, las posiciones *orto* y *para* del tolueno reaccionan más rápidamente que el benceno.

El complejo sigma para la sustitución *meta* tiene la carga positiva repartida entre tres carbonos secundarios. Este intermedio es similar en energía al intermedio de la sustitución del benceno, por lo tanto, en la sustitución *meta* del tolueno no se aprecia el gran aumento de velocidad que se produce en el caso de la sustitución *orto* y *para*.

Ataque meta



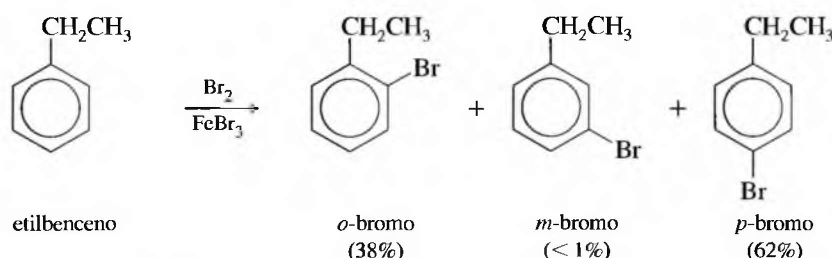
El grupo metilo del tolueno es donador de electrones y estabiliza el complejo sigma intermedio, así como el estado de transición limitante de velocidad que conduce a su formación. Este efecto estabilizante es grande cuando está situado en posición *orto* o *para* respecto a la sustitución, y la carga positiva está deslocalizada en el átomo de carbono terciario. Cuando la sustitución se produce en la posición *meta*, la carga positiva no está deslocalizada en un carbono terciario y el efecto del grupo metilo en la estabilidad del complejo sigma es menor. La Figura 17.2 compara los perfiles de energía de la nitración del benceno y del tolueno en las posiciones *orto*, *meta* y *para*.

17.6 Sustituyentes activadores *orto* y *para*-orientadores

17.6A Grupos alquilo

El resultado que se observa en el tolueno es general para cualquier alquilbenceno que experimente sustitución aromática electrofílica. La sustitución *orto* o *para* respecto al grupo alquilo da lugar a un intermedio (y un estado de transición) con la carga positiva compartida por el átomo de carbono terciario. Como consecuencia, los alquilbencenos experimentan una sustitución aromática electrofílica más rápida que el benceno y los productos son predominantemente *orto*- y *para*-sustituidos; por lo tanto, un grupo alquilo es un sustituyente activante y es ***orto, para*-director**. Este efecto se denomina **estabilización por inducción,** ya que el grupo alquilo cede densidad electrónica a través del enlace sigma que lo une al anillo bencénico.

A continuación se representa la reacción del etilbenceno con bromo, catalizada por bromuro de hierro (III). Igual que en el caso del tolueno, las velocidades de formación de los isómeros *orto-* y *para*-sustituidos están muy incrementadas con respecto al isómero *meta*.



PROBLEMA 17.6

(a) Represente un mecanismo detallado para la reacción del etilbenceno con bromo catalizada por $FeBr_3$ e indique por qué el complejo sigma (y el estado de transición que conduce a él) tiene menor energía en las reacciones de sustitución en las posiciones *orto* y *para* que en la sustitución en la posición *meta*.

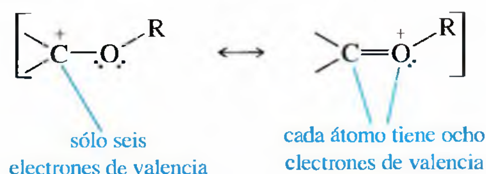
(b) Explique por qué el *m*-xileno se nitra cien veces más rápidamente que el *p*-xileno.

PROBLEMA 17.7

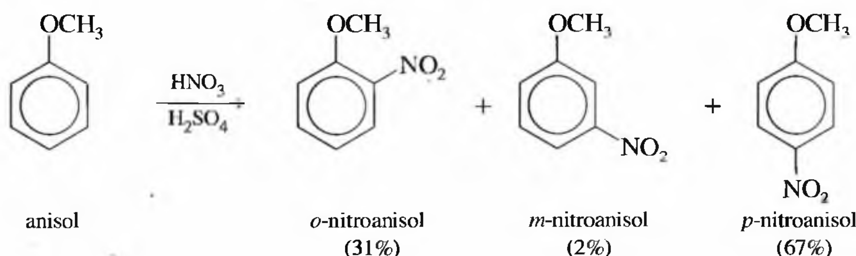
El estireno (vinilbenceno) experimenta sustitución aromática electrofílica mucho más rápidamente que el benceno, y los productos que se obtienen son principalmente estirenos *orto-* y *para*-sustituidos. Utilice formas de resonancia de los intermedios para explicar estos resultados.

17.6B Sustituyentes con electrones no enlazantes

Grupo metoxilo El anisol (metoxibenceno) experimenta nitración unas 100 000 veces más deprisa que el benceno y unas 400 veces más deprisa que el tolueno. Este hecho resulta curioso ya que el oxígeno es un grupo fuertemente electronegativo, pero cede densidad electrónica para estabilizar el estado de transición y el complejo sigma. Hay que recordar que los electrones no enlazantes de un átomo de oxígeno adyacente a un carbocatión estabilizan la carga positiva mediante resonancia.

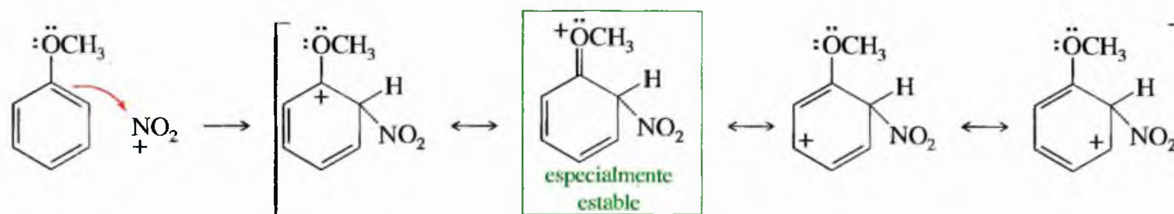


La segunda forma de resonancia tiene la carga positiva en el átomo de oxígeno electronegativo, pero tiene más enlaces covalentes y cada átomo tiene un octeto en su capa de valencia. Este tipo de estabilización se denomina **estabilización por resonancia,** y el átomo de oxígeno se conoce como **donante de resonancia** o **donante pi**, ya que cede densidad electrónica a través de un enlace pi en una de las estructuras de resonancia. Igual que los grupos alquilo, el grupo metoxilo del anisol activa preferentemente las posiciones *orto* y *para*.

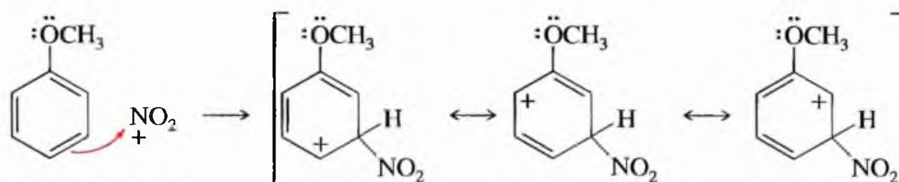


Las formas de resonancia indican que el grupo metoxilo estabiliza de forma efectiva el complejo sigma si la posición de sustitución es *orto* o *para*, pero no en el caso de que la posición sea *meta*. La estabilización por resonancia se debe al enlace pi entre el sustituyente $—OCH_3$ y el anillo.

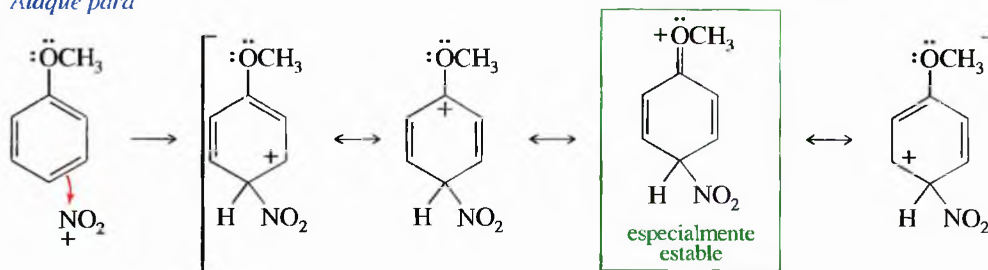
Ataque orto



Ataque meta

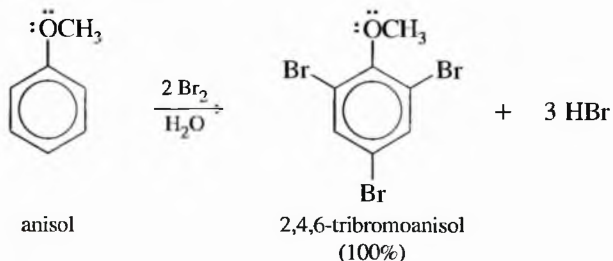


Ataque para



El grupo metoxilo es un activante tan fuerte que el anisol se broma en solución acuosa rápidamente sin necesidad de un catalizador. Cuando hay exceso de bromo, esta reacción da lugar al producto tribromado.

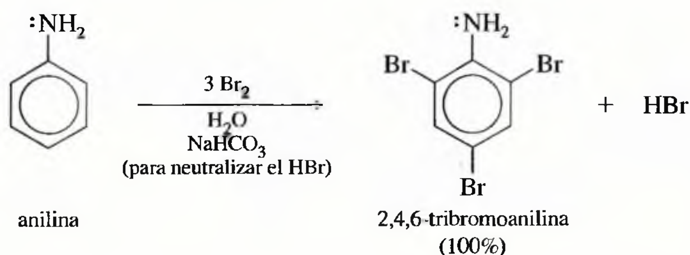

MPE del anisol

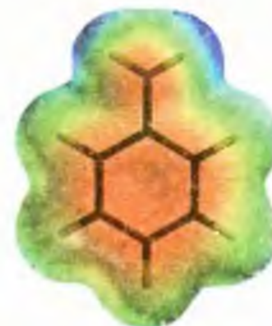


PROBLEMA 17.8

Proponga un mecanismo detallado para la bromación del etoxibenceno para obtener *o*- y *p*-bromoetoxibenceno.

Grupo amino Igual que en el grupo alcoxilo, un átomo de nitrógeno con un par de electrones no enlazantes es un grupo activante poderoso. Por ejemplo, la anilina experimenta una bromación rápida (sin catalizador) con agua de bromo para dar lugar al tribromuro. Se añade hidrogenocarbonato de sodio para neutralizar el HBr que se forma y para prevenir la protonación del grupo básico amino ($—NH_2$) (*véase* Problema 17.11).

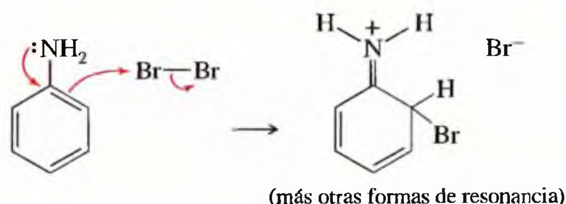




MPE de la anilina

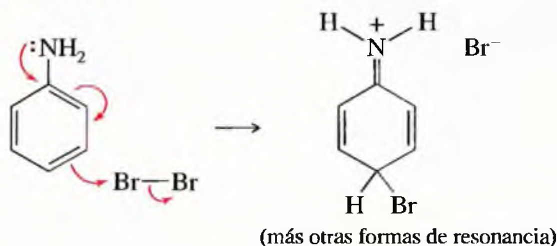
Los electrones no enlazantes del nitrógeno proporcionan estabilización por resonancia al complejo sigma si el ataque se produce en la posición *orto* o *para* del átomo de nitrógeno.

Ataque orto



(más otras formas de resonancia)

Ataque para



(más otras formas de resonancia)

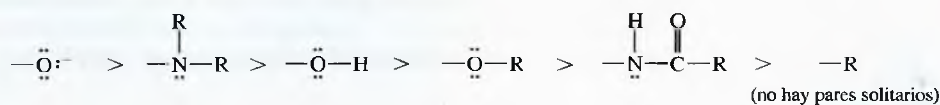
PROBLEMA 17.9

Represente todas las formas de resonancia para los complejos sigma correspondientes a la bromación de la anilina en las posiciones *orto, meta* y *para*.

Como se ha visto, cualquier sustituyente con un par de electrones solitario en el átomo enlazado al anillo puede proporcionar estabilización por resonancia al complejo sigma. A continuación se ilustran varios ejemplos por orden decreciente de la activación del anillo aromático. Todos estos sustituyentes son fuertemente activantes y son *orto, para*-directores.

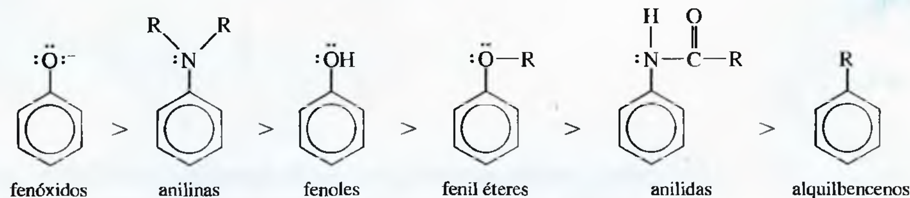
RESUMEN Activadores *orto* y *para*-orientadores

Grupos



(no hay pares solitarios)

Compuestos



fenóxidos > anilinas > fenoles > fenil éteres > anilidas > alquilbencenos

PROBLEMA 17.10

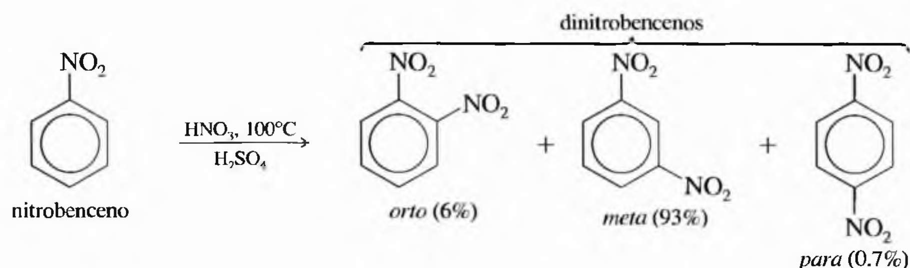
Cuando se añade bromo a dos recipientes (uno contiene fenil isopropil éter y el otro ciclohexeno), el color del bromo desaparece en los dos recipientes. ¿Qué se puede observar en cada uno de los recipientes, mientras se realiza el experimento, que permita distinguir el alqueno del aril éter?

17.7 Sustituyentes desactivadores *meta*-orientadores

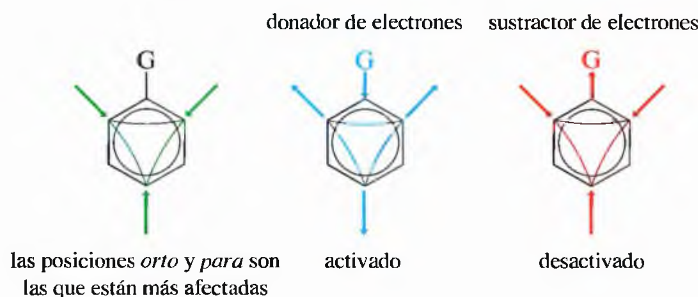


MPE del nitrobenceno

El nitrobenceno es unas 100 000 veces *menos* reactivo que el benceno respecto a la sustitución electrofílica aromática. Por ejemplo, la nitración del nitrobenceno requiere ácidos nítrico y sulfúrico concentrados, y una temperatura superior a 100°C; la nitración es lenta, dando lugar al isómero *meta* como producto mayoritario.



Estos resultados no deberían ser sorprendentes. Ya se ha visto que un sustituyente en el anillo bencénico tiene el mayor efecto sobre los átomos de carbono que están en posición *orto* y *para* respecto al sustituyente. Un sustituyente donador de electrones activa principalmente las posiciones *orto* y *para*, y un sustituyente sustractor de electrones (como es el grupo nitro) desactiva estas posiciones.



Esta desactivación selectiva hace que las posiciones *meta* sean las más reactivas y, por tanto, son las sustituciones que se obtienen como productos. Los ***meta*-directores**, también llamados sustituyentes ***meta*-orientadores**, desactivan menos la posición *meta* que las posiciones *orto* y *para*, por lo que se produce una sustitución en *meta*.

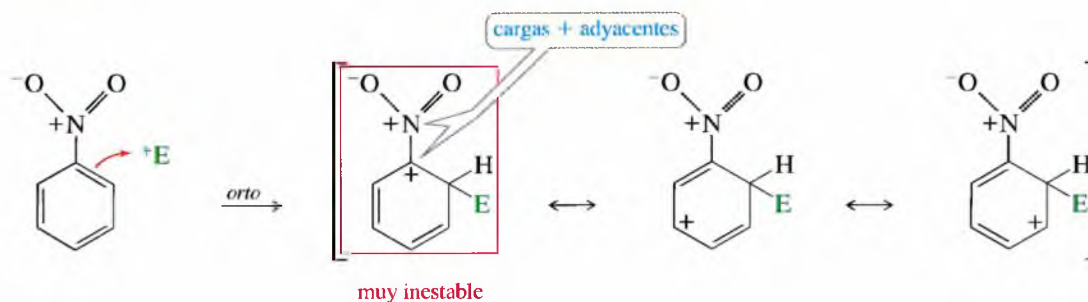
Se puede demostrar que el grupo nitro es un **grupo desactivante** fuerte considerando las formas de resonancia. No importa cómo se coloquen los electrones en una estructura de Lewis, el átomo de nitrógeno siempre tiene una carga formal positiva.



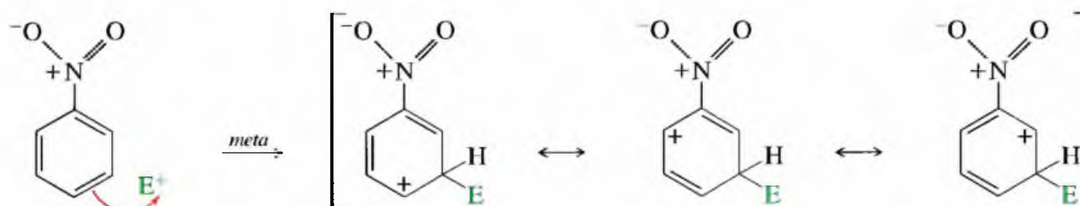
El nitrógeno cargado positivamente sustrae densidad electrónica del anillo aromático. Este anillo aromático es menos rico en electrones que el benceno, por lo que está desactivado en las reacciones con electrófilos.

Las reacciones siguientes muestran por qué este efecto desactivante es más fuerte en las posiciones *orto* y *para*. Cada complejo sigma tiene su carga positiva extendida entre tres átomos de carbono. En la sustitución *orto* y *para*, uno de los átomos de carbono que soporta esta carga positiva es el carbono que va enlazado al átomo de nitrógeno cargado positivamente del grupo nitro. Como las cargas del mismo signo se repelen, esta proximidad de las dos cargas positivas es una situación muy inestable.

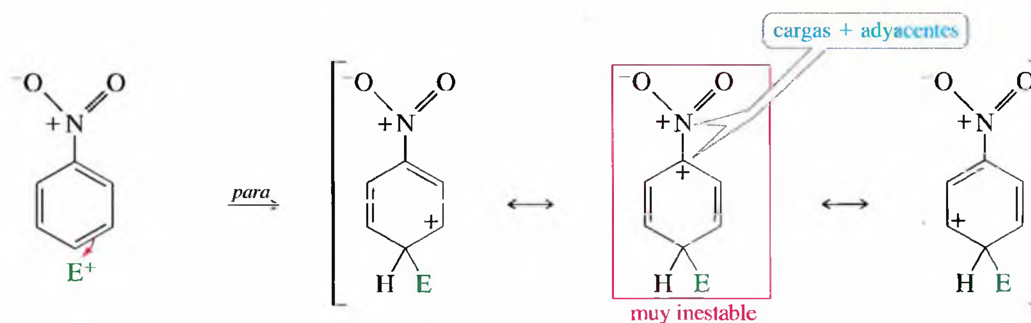
Ataque orto



Ataque meta



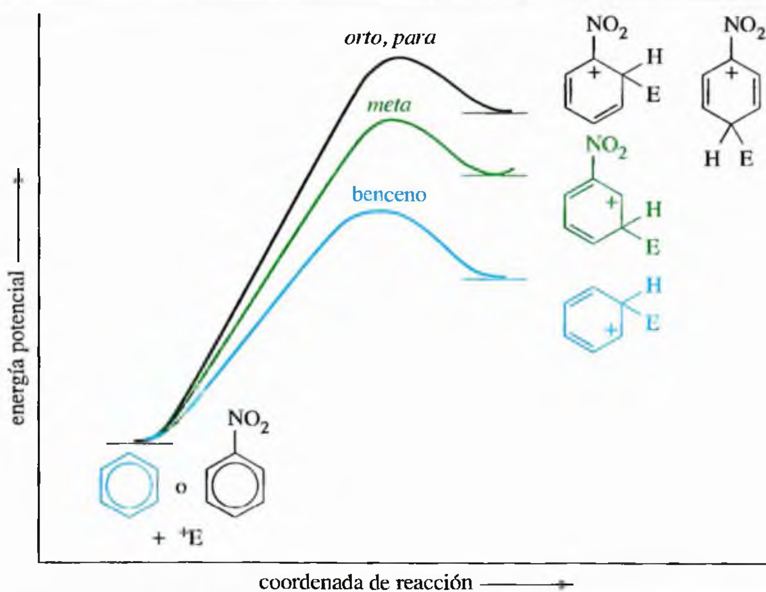
Ataque para



En el complejo sigma que conduce a la sustitución en *meta*, el carbono enlazado al grupo nitro no comparte la carga positiva del anillo. Esta situación es más estable, ya que las cargas positivas están más separadas. Como consecuencia, el nitrobenceno reacciona principalmente en la posición *meta*. Se puede resumir diciendo que el grupo nitro es un grupo desactivante y que es *meta*-director (o *meta*-orientador).

El diagrama de energía de la Figura 17.3 compara las energías de los estados de transición e intermedios que dan lugar a la sustitución *orto*, *meta* y *para* del nitrobenceno con los del benceno. Se puede observar cómo la energía de activación más alta corresponde a la sustitución del nitrobenceno en cualquier posición, dando lugar a velocidades de reacción más lentas que para el caso del benceno.

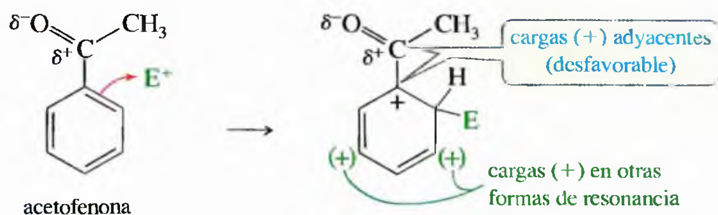
Como los sustituyentes activantes son todos *orto* y *para*-directores, la mayoría de los sustituyentes desactivantes son *meta*-directores. En general, los sustituyentes desactivantes son grupos con una carga positiva (o carga positiva parcial) en el átomo enlazado al anillo aromático. Como se ha visto en el caso del grupo nitro, este átomo cargado positivamente repele cualquier carga positiva que se encuentre en un átomo de carbono adyacente del anillo. De los complejos sigma posibles, sólo el que corresponde a la sustitución *meta* impide que haya una carga positiva en este carbono del anillo; por ejemplo, la carga positiva



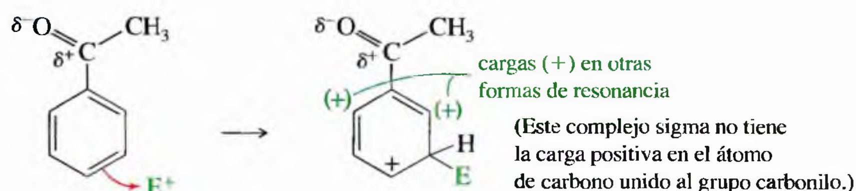
▶ **Figura 17.3**
El nitrobenceno está desactivado respecto a la sustitución electrofílica aromática en cualquier posición, pero la desactivación es más fuerte en las posiciones *orto* y *para*. La reacción se produce en posición *meta*, pero es más lenta que la reacción del benceno.

parcial en el átomo de carbono del grupo carbonilo hace que la sustitución se produzca predominantemente en la posición *meta*:

Ataque orto



Ataque meta



En el siguiente resumen se recogen algunos sustituyentes comunes que son desactivantes y *meta*-directores. También se representan las formas de resonancia para indicar cómo se sitúa la carga positiva en el átomo que está enlazado al anillo aromático.

PROBLEMA 17.11

En una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, la anilina reacciona rápidamente con bromo para dar lugar a 2,4,6-tribromoanilina; sin embargo, la nitración de la anilina requiere condiciones muy fuertes y el rendimiento (principalmente *m*-nitroanilina) es bajo.

(a) ¿Qué condiciones se utilizan para la nitración y en qué forma se encuentra la anilina en estas condiciones?

(b) Explique por qué la nitración de la anilina es tan lenta y por qué la sustitución es principalmente en *meta.*

***(c)** A pesar de que la nitración de la anilina es lenta y principalmente da lugar a sustitución en *meta*, la nitración de la acetanilida ($PhNHCOCH_3$) es rápida y la sustitución mayoritaria es en *para*. Utilice formas de resonancia para explicar esta diferencia de reactividad.

RESUMEN Desactivadores *meta*-orientadores

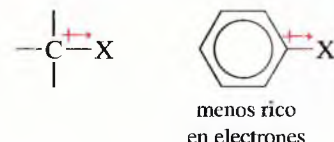
Grupo	*Formas de resonancia*	*Ejemplo*
$—NO_2$ nitro	$[—N^+(=O)—O^- \longleftrightarrow —N^+(—O^-)=O]$	$C_6H_5—NO_2$ nitrobenceno
$—SO_3H$ ácido sulfónico	$[—S(=O)_2—OH \longleftrightarrow —S^+(—O^-)(=O)—OH \longleftrightarrow —S^+(=O)(—O^-)—OH]$	$C_6H_5—SO_3H$ ácido bencenosulfónico
$—C{\equiv}N:$ ciano	$[—C{\equiv}N: \longleftrightarrow —C^+{=}N:^-]$	$C_6H_5—C{\equiv}N$ benzonitrilo
$—C(=O)—R$ cetona o aldehído	$[—C(=O)—R \longleftrightarrow —C^+(—O^-)—R]$	$C_6H_5—C(=O)—CH_3$ acetofenona
$—C(=O)—O—R$ éster	$[—C(=O)—O—R \longleftrightarrow —C^+(—O^-)—O—R \longleftrightarrow —C(—O^-)=O^+—R]$	$C_6H_5—C(=O)—OCH_3$ benzoato de metilo
$—\overset{+}{N}R_3$ amonio cuaternario	$—N^+R_3$	$C_6H_5—\overset{+}{N}(CH_3)_3\ I^-$ yoduro de trimetilanilinio

17.8 Sustituyentes halogenados: desactivadores, pero *orto-*, *para-*orientadores

Los halobencenos son excepciones a la regla general. Los halógenos son grupos desactivantes, aunque son *orto* y *para*-directores. Esta inusual combinación de propiedades se puede explicar considerando que:

1. Los halógenos son fuertemente electronegativos y sustraen densidad electrónica de un átomo de carbono a través del enlace sigma (sustracción inductiva[2]).
2. Los halógenos tienen electrones no enlazantes que pueden donar densidad electrónica a través de enlaces pi (donación por resonancia).

Estos efectos inductivo y de resonancia son opuestos entre sí. El enlace carbono-halógeno (representado a la derecha) está fuertemente polarizado, con el átomo de carbono en el extremo positivo del dipolo. Esta polarización hace que la densidad electrónica se aleje del anillo de benceno, haciéndolo menos reactivo frente a la sustitución electrofílica.

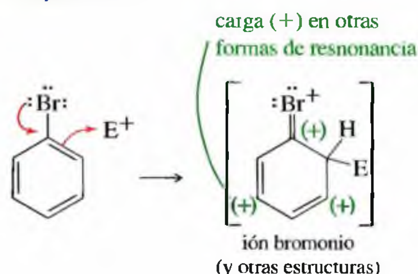


menos rico en electrones

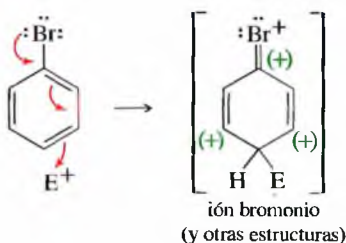
[2] *Nota de los traductores:* efecto inductivo negativo.

Sin embargo, si un electrófilo reacciona en la posición *orto* o *para*, la carga positiva del complejo sigma se comparte con el átomo de carbono que está enlazado al halógeno. Los electrones no enlazantes del halógeno pueden deslocalizar la carga sobre el halógeno, dando lugar a una estructura de **ión halonio**. Esta estabilización por resonancia permite que el halógeno sea pi-donante, aunque sea un sigma-sustractor.

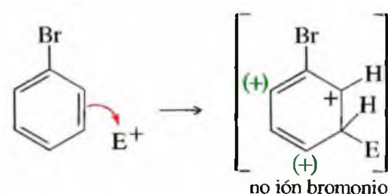
Ataque orto



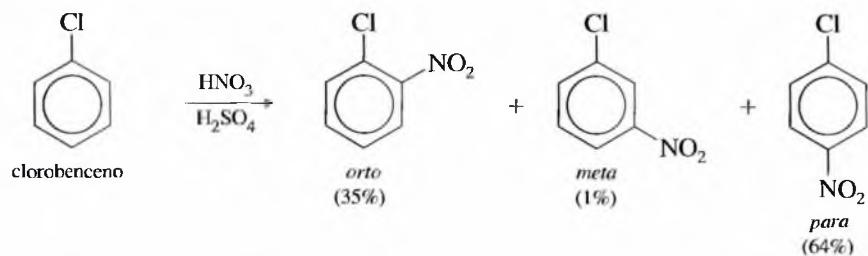
Ataque para



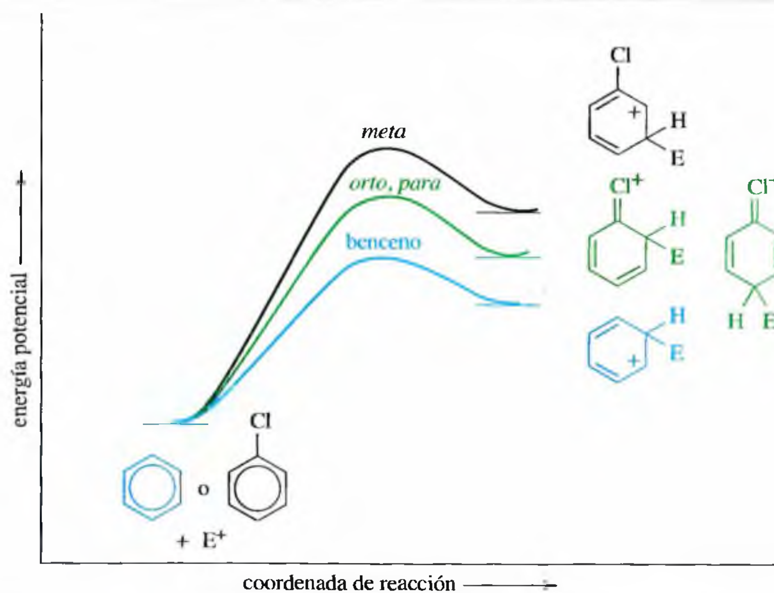
Ataque meta



La reacción en la posición *meta* da lugar al complejo sigma, cuya carga positiva no está deslocalizada en el átomo de carbono enlazado al halógeno, por lo tanto, el intermedio *meta*-sustituido no está estabilizado por la estructura del ión halonio. La siguiente reacción ilustra la preferencia por la sustitución *orto* y *para* en la nitración del clorobenceno.



La Figura 17.4 muestra gráficamente el efecto de un átomo de halógeno, comparando, en el diagrama de energía, las energías de los estados de transición y de los intermedios



▶ Figura 17.4
Las energías de los intermedios y de los estados de transición son más altas para el clorobenceno que para el benceno. La energía más alta corresponde a la sustitución en la posición *meta*, mientras que las energías para las sustituciones *orto* y *para* son ligeramente más bajas debido a la estabilización por la estructura del ión halonio.

del ataque electrofílico en el clorobenceno y en el benceno. Las reacciones del clorobenceno requieren las energías más altas, sobre todo para el ataque en la posición *meta*.

PROBLEMA 17.12

Represente todas las formas de resonancia del complejo sigma para la nitración del bromobenceno en las posiciones *orto*, *meta* y *para*. Indique por qué el intermedio para la sustitución en *meta* es menos estable que los otros dos.

PROBLEMA 17.13

(a) Prediga la estructura del producto que se forma cuando se añade HCl a 1-bromociclohexeno.
(b) Proponga un mecanismo con formas de resonancia que respalde la predicción anterior.
(c) Explique cómo esta predicción está de acuerdo con el efecto *orto*, *para*-director del bromo en el anillo aromático.

SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

Recuerde qué sustituyentes son activantes y cuáles son desactivantes. Los activadores son *orto*, *para*-directores y los desactivadores son *meta*-directores, excepto en el caso de los halógenos.

RESUMEN Efectos orientadores de los sustituyentes

Donantes π	*Donantes σ*	*Halógenos*	*Carbonilos*	*Otros*
$-\ddot{N}H_2$	—R (alquilo)	—F	—C(=O)—R	$-SO_3H$
$-\ddot{O}H$	—C₆H₅ (arilo)	—Cl	—C(=O)—OH	—C≡N
$-\ddot{O}R$		—Br	—C(=O)—OR	$-NO_2$
$-\ddot{N}HCOCH_3$		—I		$-\overset{+}{N}R_3$

orto, *para*-directores (Donantes π, Donantes σ, Halógenos) — *meta*-directores (Carbonilos, Otros)

ACTIVACIÓN ⟵ ⟶ DESACTIVACIÓN

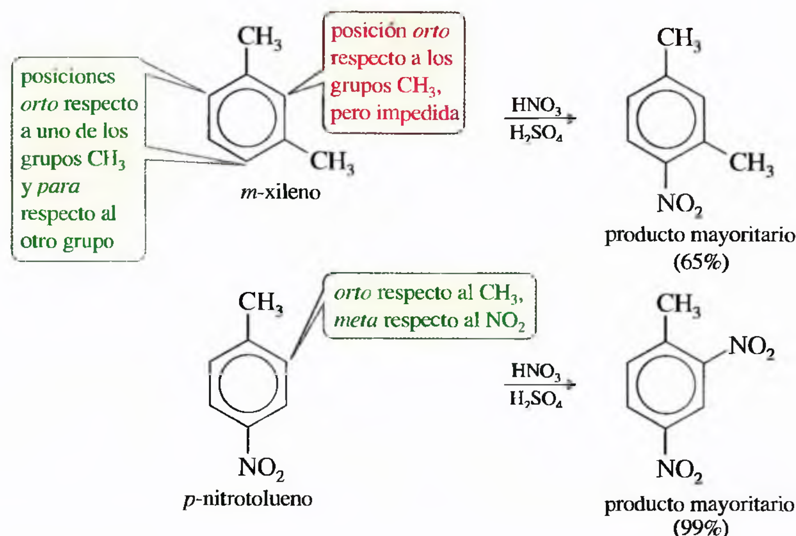
17.9 Efecto de múltiples sustituyentes sobre la sustitución electrofílica aromática

Cuando hay dos o más sustituyentes, éstos ejercen un efecto combinado en la reactividad del anillo aromático. Si los grupos se refuerzan entre sí, el resultado es fácil de predecir. Por ejemplo, se puede predecir que todos los xilenos (dimetilbencenos) están activados respecto a la sustitución electrofílica, ya que los dos grupos metilo son activantes. En el caso de un ácido nitrobenzoico, los dos sustituyentes son desactivantes, por los que se puede predecir que el ácido nitrobenzoico está desactivado respecto al ataque de un electrófilo.



o-xileno — activado; ácido *m*-nitrobenzoico — desactivado; ácido *m*-toluico — incierto

La orientación de adición es fácilmente predecible en muchos casos. Por ejemplo, en el *m*-xileno hay dos posiciones *orto* respecto a uno de los grupos metilo y una posición *para* respecto al otro grupo. La sustitución electrofílica se produce principalmente en estas dos posiciones equivalentes. Podría haber alguna sustitución en la posición entre los dos grupos metilo (*orto* respecto a los dos grupos), pero esta posición está estéricamente impedida y es menos reactiva que las otras dos posiciones activadas. En el *p*-nitrotolueno, el grupo metilo dirige un electrófilo hacia sus posiciones *orto*, mientras que el grupo nitro dirige dicho electrófilo hacia las mismas posiciones, ya que ambas están en *meta*, respecto a él.

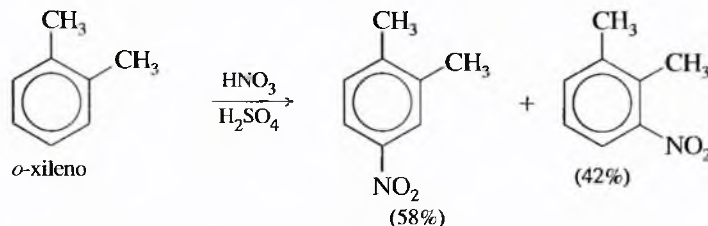


PROBLEMA 17.14

Prediga los productos de mononitración de los siguientes compuestos:

(a) *o*-nitrotolueno
(b) *m*-clorotolueno
(c) ácido *o*-bromobenzoico
(d) ácido *p*-metoxibenzoico
(e) *m*-cresol (*m*-metilfenol)

Cuando los efectos directores de dos o más sustituyentes son contrarios, es más difícil predecir dónde reaccionará el electrófilo. En muchos casos, se obtienen mezclas de productos; por ejemplo, el *o*-xileno está activado en todas las posiciones, por lo que da lugar a mezclas de productos de sustitución.

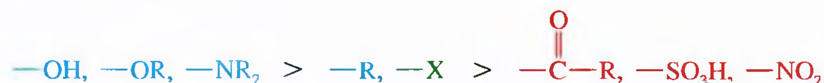


Cuando hay un grupo activante y otro desactivante, el grupo activante generalmente dirige la sustitución. Se podría hacer la siguiente generalización:

Los grupos activantes generalmente son directores más fuertes que los grupos desactivantes.

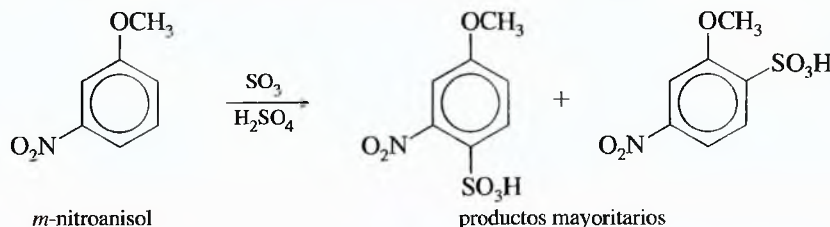
De hecho, resulta de gran ayuda separar los sustituyentes en tres clases, desde más fuertes a más débiles.

1. Los *orto* y *para*-directores poderosos que estabilizan los complejos sigma a partir de la resonancia. Ejemplos: grupos —OH, —OR, y —NR_2.
2. Los *orto* y *para*-directores moderados, como los grupos alquilo y los halógenos.
3. Todos los *meta*-directores.



Si dos sustituyentes orientan a un electrófilo atacante a diferentes posiciones en la reacción, predomina la orientación del sustituyente más activante. Si los dos se encuentran dentro de la misma clase (son igualmente activantes), se suelen producir mezclas de

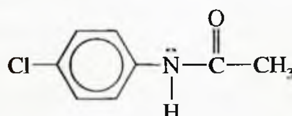
productos. En la siguiente reacción, el grupo más fuerte predomina y dirige el sustituyente entrante. El grupo metoxilo es un activante y director más fuerte que el grupo nitro, por lo que la sustitución será en *orto* y en *para* respecto al grupo metoxilo. Los efectos estéricos dificultan la sustitución en la posición *orto* respecto a ambos grupos (metoxilo y nitro), ya que está estéricamente impedida y es de difícil acceso por parte del electrófilo atacante.



m-nitroanisol   productos mayoritarios

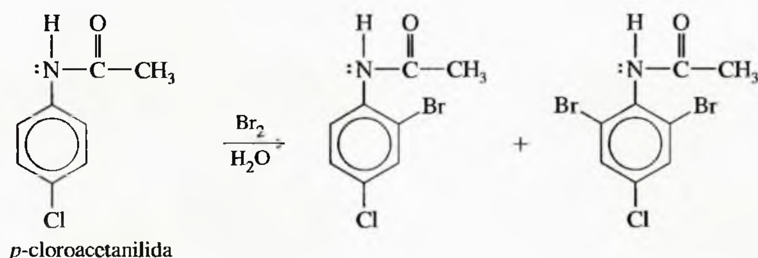
PROBLEMA RESUELTO 17.1

Prediga el producto (o los productos) mayoritarios de la bromación de la *p*-cloroacetanilida.



SOLUCIÓN

El grupo acetamido ($-NHCOCH_3$) es un grupo activante fuerte y director, ya que el átomo de nitrógeno con su par de electrones no enlazantes está enlazado al anillo aromático. El grupo acetamido es un director más fuerte que el átomo de cloro, por lo que la sustitución se produce principalmente en las posiciones *orto* respecto a la amida. Al igual que el grupo alcóxido, el grupo acetamido es un grupo activante particularmente fuerte, por lo que en la reacción se produce alguno de los productos dibromados.



p-cloroacetanilida

SUGERENCIA

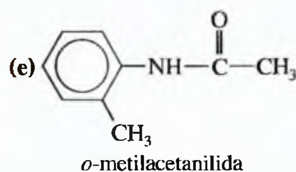
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Para predecir los productos de los compuestos con múltiples sustituyentes, se busca el sustituyente o los sustituyentes que son los activantes más fuertes.

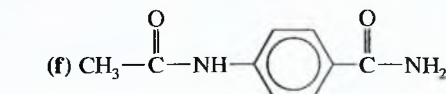
PROBLEMA 17.15

Prediga los productos de mononitración de los siguientes compuestos aromáticos:

(a) *p*-metilanisol
(b) *m*-nitroclorobenceno
(c) *p*-clorofenol
(d) *m*-nitroanisol



o-metilacetanilida



(Considere las estructuras de los grupos sustituyentes: uno es activante y el otro es desactivante.)

PROBLEMA 17.16

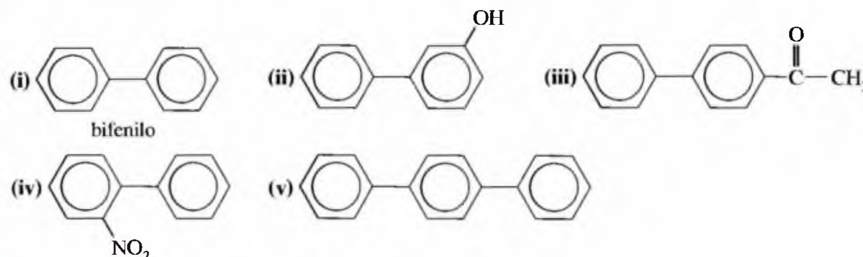
El *bifenilo* está formado por dos anillos de benceno unidos mediante un enlace sencillo. La posición de sustitución en el bifenilo está determinada por: (1) el anillo de fenilo que está más activado (o menos desactivado) y (2) la posición en la que el anillo es más reactivo, teniendo en cuenta que un sustituyente fenilo es *orto*, *para*-director.

SUGERENCIA

PARA RESOLVER PROBLEMAS

Para predecir los productos de sustitución en los compuestos que están formados por más de un anillo, primero se decide qué anillo está más activado (o menos desactivado), a continuación sólo se considera ese anillo y se decide qué posición es la más reactiva.

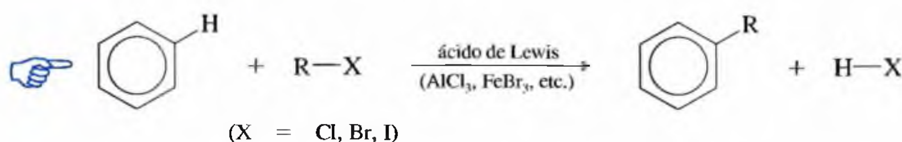
(a) Utilice las formas de resonancia de un complejo sigma para explicar por qué un sustituyente fenilo sería un *orto, para*-director.
(b) Prediga los productos de mononitración de los siguientes compuestos:



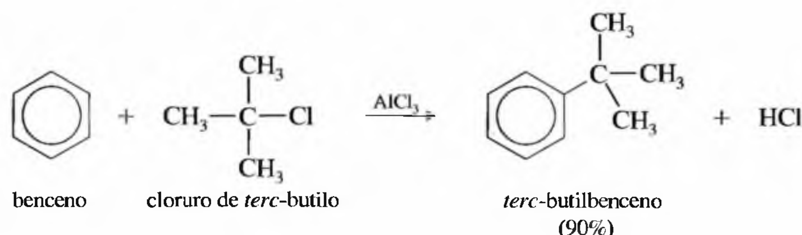
17.10 Alquilación de Friedel-Crafts

Los carbocationes quizás son los electrófilos más importantes para las sustituciones en los anillos aromáticos, debido a que estas sustituciones forman un nuevo enlace carbono-carbono. Las reacciones de los carbocationes con los compuestos aromáticos fueron estudiadas por primera vez en 1877 por el químico francés Charles Friedel y su colega americano, James Crafts. Utilizando un ácido de Lewis como catalizador, como el cloruro de aluminio ($AlCl_3$) o el cloruro de hierro (III) ($FeCl_3$), se encontró que los haluros de alquilo alquilaban al benceno y formaban alquilbencenos. Esta importante reacción se conoce como **alquilación de Friedel-Crafts.**

Alquilación de Friedel-Crafts

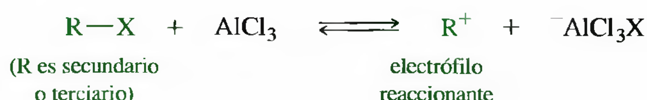


Por ejemplo, el cloruro de aluminio cataliza la alquilación del benceno con el cloruro de *terc*-butilo; se desprende HCl (gas).



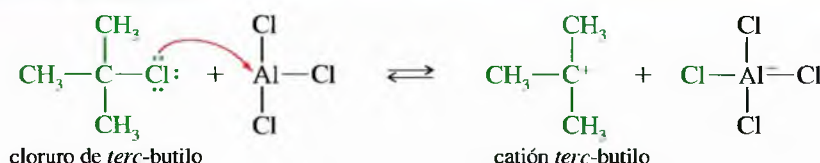
Esta alquilación es una sustitución aromática electrofílica, con el catión *terc*-butilo actuando como electrófilo. El catión *terc*-butilo se forma en la reacción del cloruro de *terc*-butilo con el catalizador, cloruro de aluminio. El catión *terc*-butilo reacciona con benceno para dar lugar a un complejo sigma. La pérdida de un protón da lugar al producto, *terc*-butilbenceno. El catalizador, cloruro de aluminio, se regenera en el paso final.

Las alquilaciones de Friedel-Crafts se utilizan con una gran variedad de haluros de alquilo primarios, secundarios y terciarios. Con los haluros secundarios y terciarios, el electrófilo reaccionante probablemente es el carbocatión.

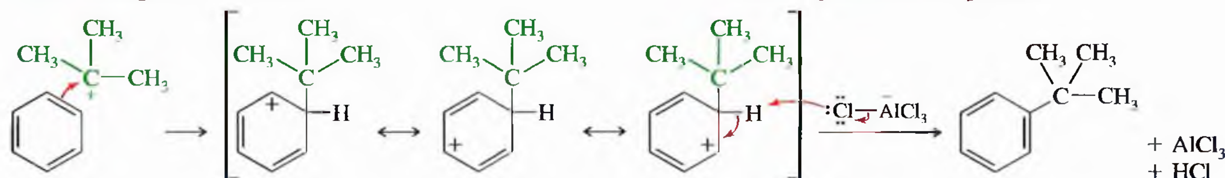


MECANISMO Alquilación de Friedel-Crafts

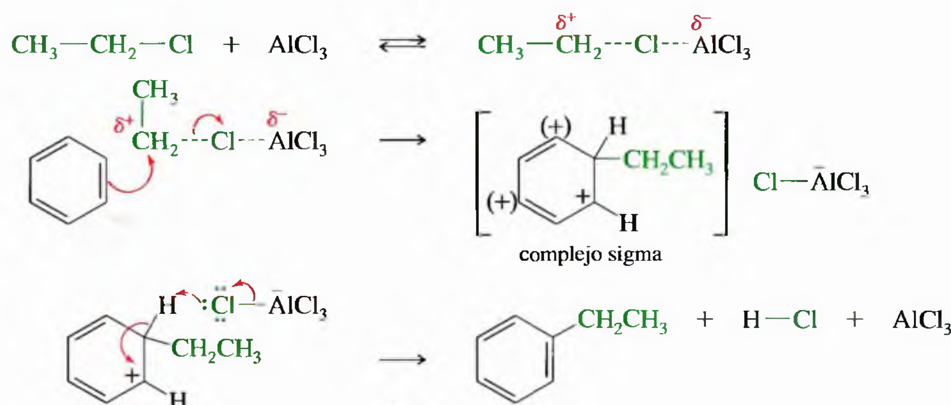
Paso 1: formación de un carbocatión.



Paso 2: ataque electrofílico. *Paso 3:* pérdida de un protón.



Con los haluros de alquilo primarios, el carbocatión primario es demasiado inestable. El electrófilo real es un complejo de cloruro de aluminio con haluro de alquilo. En este complejo, el enlace carbono-halógeno es débil (como indican las líneas de puntos) y hay una carga positiva considerable en el átomo de carbono. El mecanismo de la reacción de cloruro de etilo con benceno, catalizada con cloruro de aluminio, es el siguiente:



H :Cl—AlCl₃ / CH₂CH₃ / H ⟶ (benceno)—CH₂CH₃ + H—Cl + AlCl₃

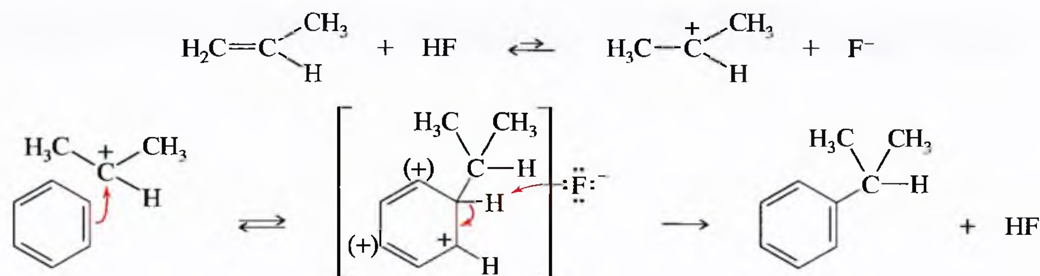
PROBLEMA 17.17

Proponga los productos (en el caso de que los haya) y los mecanismos de las siguientes reacciones, catalizadas por $AlCl_3$:

(a) clorociclohexano con benceno **(b)** cloruro de metilo con anisol
(c) 3-cloro-2,2-dimetilbutano con isopropilbenceno

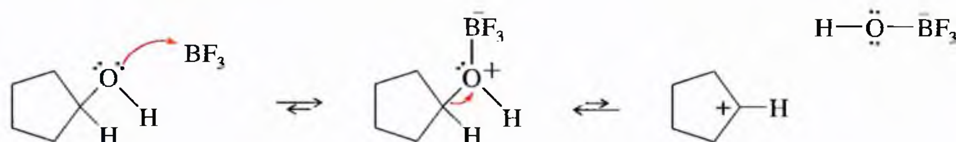
Alquilación de Friedel-Crafts utilizando otros carbocationes Ya se han visto varias formas de generar carbocationes y la mayoría de ellas se pueden utilizar para las alquilaciones de Friedel-Crafts. Dos métodos habituales son la protonación de alquenos y el tratamiento de alcoholes con BF_3.

Los alquenos se protonan con HF para dar lugar a carbocationes. El ión fluoruro es un nucleófilo débil y no ataca inmediatamente al carbocatión. Si el benceno (o un derivado activado del benceno) está presente, se produce sustitución electrofílica. El paso de la protonación sigue la regla de Markovnikov, formándose el carbocatión más estable, el cual alquila al anillo aromático.

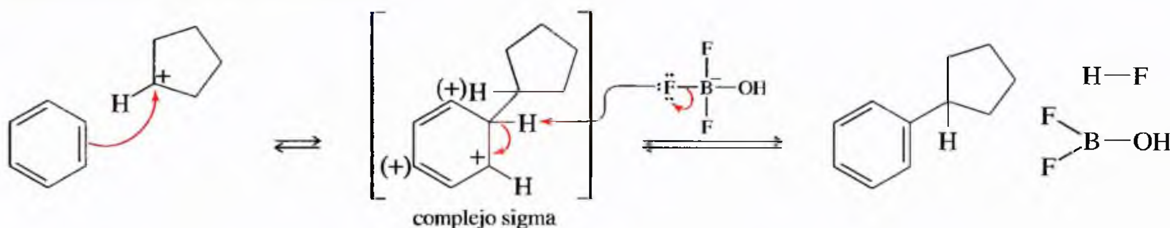


Los alcoholes son también precursores de carbocationes para las alquilaciones de Friedel-Crafts. Los alcoholes generalmente forman carbocationes cuando se los trata con ácidos de Lewis, como el trifluoruro de boro (BF_3). Si el benceno (o un derivado activado del benceno) está presente, se puede producir la sustitución.

Formación del catión



Sustitución electrofílica en el benceno



El BF_3 utilizado en esta reacción se consume, no se regenera. Se necesita un equivalente del ácido de Lewis, por lo que se dice que esta reacción está *promovida* por BF_3, en lugar de que está *catalizada* por BF_3.

PROBLEMA 17.18

Para cada una de las reacciones siguientes, indique la generación del electrófilo y prediga los productos.

(a) benceno + ciclohexeno + HF

(b) alcohol *terc*-butílico + benceno + BF_3

(c) *terc*-butilbenceno + 2-metilpropeno + HF

(d) 2-propanol + tolueno + BF_3

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS
Las reacciones de Friedel-Crafts no se producen con sistemas muy desactivados.

Limitaciones de la alquilación de Friedel-Crafts A pesar de que la alquilación de Friedel-Crafts en principio parece ventajosa, hay tres limitaciones principales que restringen su utilización.

Limitación 1 Las reacciones de Friedel-Crafts sólo funcionan con benceno, halobencenos y derivados activados del benceno, y no se producen con sistemas muy desactivados, como el nitrobenceno, ácido bencenosulfónico y fenil cetonas. En algunos casos, esta limitación se puede superar añadiendo *a posteriori* el grupo desactivante o cambiando el grupo activante por el desactivante *después* de realizar la reacción de Friedel-Crafts.

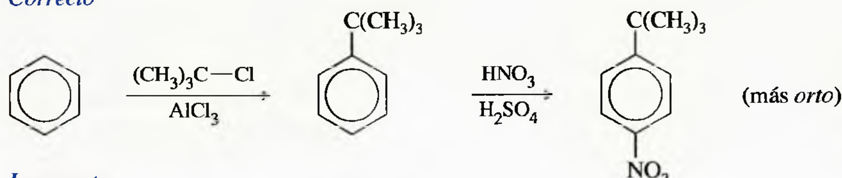
PROBLEMA RESUELTO 17.2

Proponga una síntesis de *p*-nitro-*terc*-butilbenceno a partir de benceno.

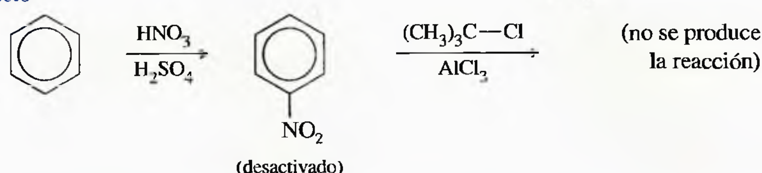
SOLUCIÓN

Para obtener *p*-nitro-*terc*-butilbenceno, primero se hará una reacción de Friedel-Crafts para obtener *terc*-butilbenceno. La nitración de este producto dará lugar al producto final. Si primero se sintetizase nitrobenceno, la reacción de Friedel-Crafts (para añadir el grupo *terc*-butilo) no funcionaría.

Correcto



Incorrecto

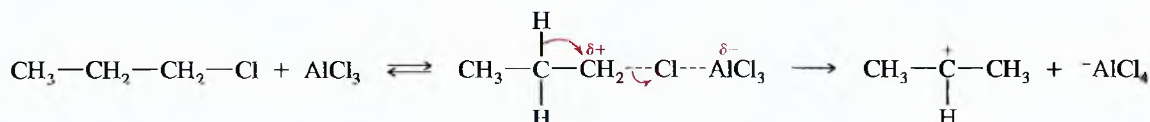


SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

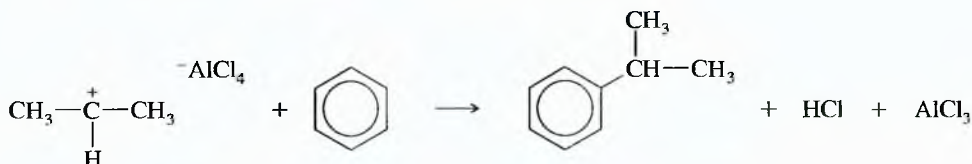
Los carbocationes alquilo para las alquilaciones de Friedel-Crafts tienen tendencia a reordenarse.

Limitación 2 Igual que en otras reacciones que involucran carbocationes, en la alquilación de Friedel-Crafts se puede producir el reordenamiento de los carbocationes. Como consecuencia, sólo se pueden sintetizar determinados alquilbencenos a partir de la alquilación de Friedel-Crafts. El *terc*-butilbenceno, el isopropilbenceno y el etilbenceno se pueden sintetizar a partir de la alquilación de Friedel-Crafts, ya que los cationes correspondientes no son propensos a reordenarse. A continuación se explicará qué sucede cuando se intenta sintetizar *n*-propilbenceno mediante la alquilación de Friedel-Crafts.

La ionización con reordenamiento da lugar al catión isopropilo



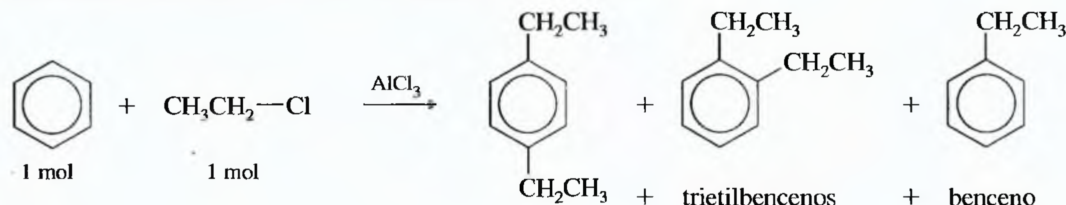
La reacción con benceno da lugar a isopropilbenceno



SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

Las alquilaciones de Friedel-Crafts son propensas a la alquilación múltiple.

Limitación 3 Como los grupos alquilo son sustituyentes activantes, el producto de la alquilación de Friedel-Crafts es *más reactivo* que la sustancia de partida. Es muy difícil evitar que se produzcan alquilaciones múltiples. Esta limitación supone un gran impedimento. Si se necesita obtener etilbenceno, se ha de intentar añadir una pequeña cantidad de $AlCl_3$ a la mezcla de 1 mol de cloruro de etilo y 1 mol de benceno. Sin embargo, cuando se ha formado algo de etilbenceno (sustancia activada), éste reacciona con más rapidez que el benceno. El producto es una mezcla de dietilbencenos (*orto* y *para*), trietilbencenos, una pequeña cantidad de etilbenceno y el benceno sobrante.



El problema de la dialquilación se puede evitar utilizando un gran exceso de benceno; por ejemplo, si se utiliza 1 mol de cloruro de etilo y 50 moles de benceno, la concentración de etilbenceno siempre es baja, siendo más probable que el electrófilo reaccione con benceno que con etilbenceno. El exceso de benceno se puede separar por destilación. Éste es el procedimiento industrial más frecuente, ya que el benceno que no ha reaccionado se puede reciclar por destilación continua.

En el laboratorio, se suelen alquilar compuestos aromáticos que son mucho más caros que el benceno, y para los cuales no se puede permitir el uso de un gran exceso de la sustancia de partida. Para estas transformaciones se necesita un método más selectivo. Afortunadamente, la acilación de Friedel-Crafts, que se discutirá en la Sección 17.11, introduce un grupo acilo en el anillo, con el que no hay problema de polialquilación o reordenamiento.

PROBLEMA 17.19

Prediga los productos (en el caso de que los haya) de las siguientes reacciones:
(a) benceno (exceso) + cloruro de isobutilo + $AlCl_3$
(b) tolueno (exceso) + 1-butanol + BF_3
(c) nitrobenceno (exceso) + 2-cloropropano + $AlCl_3$
(d) benceno (exceso) + 3,3-dimetil-1-buteno + HF

PROBLEMA 17.20

¿Qué reacciones darán lugar al producto deseado con buen rendimiento? Se debe asumir que el cloruro de aluminio ($AlCl_3$) se añade como catalizador en cada caso. Para aquellas reacciones que den el producto deseado pero con un mal rendimiento, prediga cuáles son los productos mayoritarios.

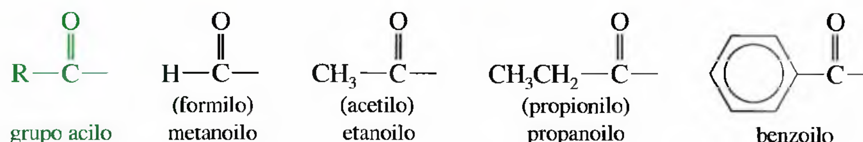
Reactivos	Producto deseado
(a) benceno + bromuro de *n*-butilo	*n*-butilbenceno
(b) etilbenceno + cloruro de *terc*-butilo	*p*-etil-*terc*-butilbenceno
(c) bromobenceno + cloruro de etilo	*p*-bromoetilbenceno
(d) etilbenceno + bromo	*p*-bromoetilbenceno
(e) anisol + yoduro de metilo (3 moles)	2,4,6-trimetilanisol

PROBLEMA 17.21

Explique cómo sintetizaría los siguientes derivados aromáticos a partir del benceno:
(a) *p*-(*terc*-butil)-nitrobenceno **(b)** ácido *p*-toluensulfónico **(c)** *p*-clorotolueno

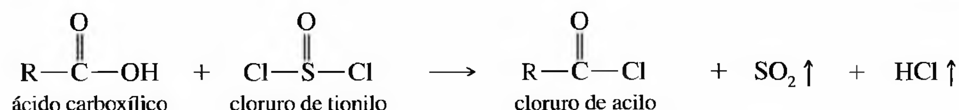
17.11 Acilación de Friedel-Crafts

Un **grupo acilo** es un grupo carbonilo unido a un grupo alquilo. Para la nomenclatura sistemática de los grupos acilo, se añade el sufijo *–ilo* al nombre del alcano; sin embargo, se aceptan los nombres históricos de *grupo formilo*, *grupo acetilo* y *grupo propionilo*.



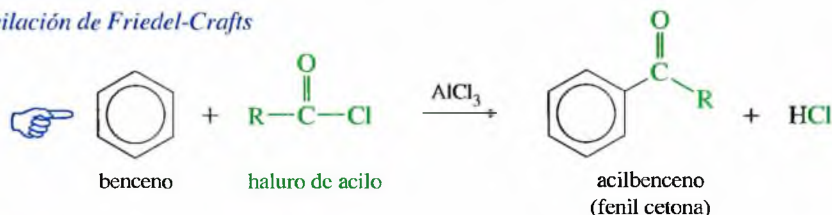
El **cloruro de acilo** es un grupo acilo enlazado a un átomo de cloro. Los cloruros de acilo se sintetizan mediante la reacción de los ácidos carboxílicos correspondientes con cloruro de tionilo; por lo tanto, a los cloruros de acilo también se les denomina **cloruros de ácido**. Los cloruros de acilo se estudiarán más detalladamente cuando se estudien los derivados del ácido (Sección 21.9).



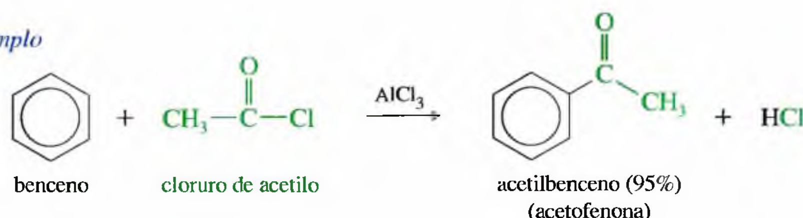


En presencia de cloruro de aluminio, un cloruro de acilo reacciona con benceno (o con un derivado activado del benceno) para dar lugar a una fenilcetona o *acilbenceno*. La **acilación de Friedel-Crafts** es análoga a la alquilación de Friedel-Crafts, excepto en que el reactivo es un cloruro de acilo en lugar de un haluro de alquilo y en que el producto es un acilbenceno (una «fenona») en lugar de un alquilbenceno.

Acilación de Friedel-Crafts



Ejemplo

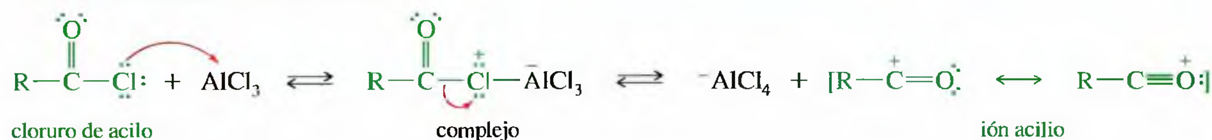


17.11A Mecanismo de acilación

El mecanismo de acilación de Friedel-Crafts (a continuación) se asemeja al mecanismo de alquilación, excepto en que el grupo carbonilo ayuda a estabilizar al intermedio catiónico. El haluro de acilo forma un complejo con cloruro de aluminio; la pérdida del ión tetracloroaluminato ($^-AlCl_4$) da lugar a un **ión acilio** estabilizado por resonancia. El ión acilio es un electrófilo fuerte y reacciona con benceno o con un derivado del benceno activado, y forma un acilbenceno.

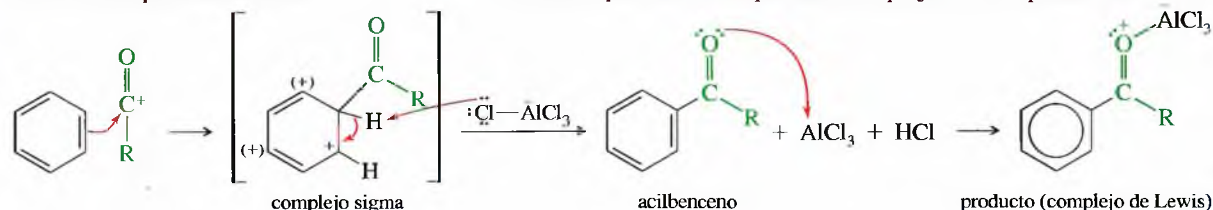
MECANISMO Acilación de Friedel-Crafts

Paso 1: formación de un ión acilio.

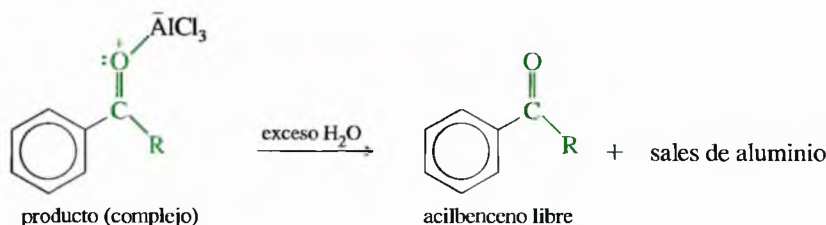


Paso 2: ataque electrofílico.

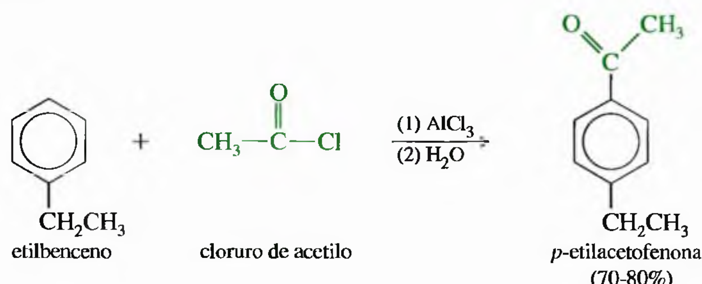
Paso 3: pérdida de un protón. Complejación del producto.



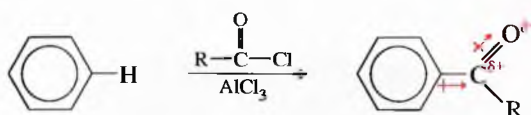
El producto de acilación (el acilbenceno) es una cetona. El grupo carbonilo de la cetona tiene electrones no enlazantes que forman un complejo con el ácido de Lewis que se utiliza como catalizador ($AlCl_3$), por lo que se requiere un equivalente adicional de $AlCl_3$ en la acilación (2 moles de $AlCl_3$ por mol de sustrato). El producto es el complejo de cloruro de aluminio del acilbenceno. La adición de agua hidroliza este complejo y da lugar al acilbenceno libre.



El electrófilo de la acilación de Friedel-Crafts es un complejo voluminoso del tipo: $R-\overset{+}{C}=O\ ^{-}AlCl_4$. Generalmente predomina la sustitución *para* cuando el sustrato aromático tiene un grupo *orto, para*-director, lo cual es probablemente debido a que el electrófilo es demasiado voluminoso para que el ataque sea efectivo en la posición *orto*; por ejemplo, cuando el etilbenceno reacciona con cloruro de acetilo, el producto mayoritario es la *p*-etilacetofenona.



Uno de los hechos más atractivos de la acilación de Friedel-Crafts es la desactivación de los productos respecto a las sustituciones posteriores. El acilbenceno tiene un grupo carbonilo (grupo desactivante) enlazado al anillo aromático. Como las reacciones de Friedel-Crafts no se producen en anillos fuertemente desactivados, la acilación se para después de la primera sustitución.



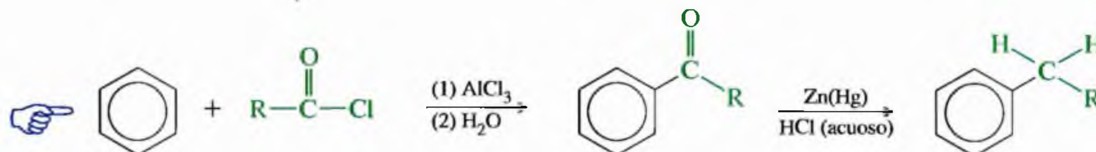
Es decir, la acilación de Friedel-Crafts no tiene dos de las tres limitaciones de la alquilación: el ión acilio está estabilizado por resonancia, por lo que no suelen producirse reordenamientos; el producto acilbenceno está desactivado, por lo que no se producen acilaciones posteriores. Por otra parte, igual que en la alquilación, la acilación no se produce cuando los anillos aromáticos están fuertemente desactivados.

RESUMEN Comparación de la alquilación y acilación de Friedel-Crafts

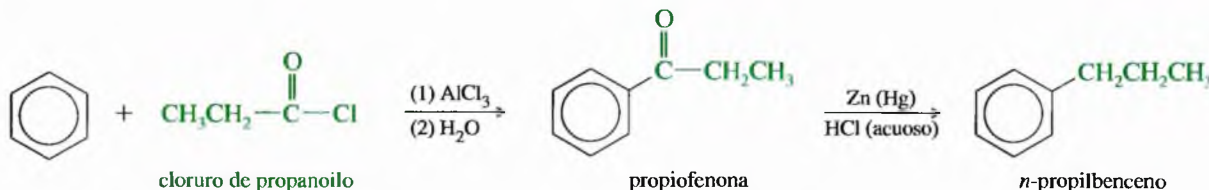
Alquilación	*Acilación*
La alquilación no se puede utilizar con derivados muy desactivados.	Tambien se cumple que sólo son apropiados el benceno, los halobencenos y derivados activados.
Los carbocationes que están implicados en la alquilación se pueden reordenar.	Los iones acilo estabilizados por resonancia no son propensos a reordenarse.
La polialquilación es un problema muy frecuente.	En la acilación se forma un acilbenceno desactivado, que posteriormente no reacciona.

17.11B Reducción de Clemmensen: síntesis de alquilbencenos

¿Cómo se sintetizan los alquilbencenos que no se pueden sintetizar mediante la alquilación de Friedel-Crafts? Para este propósito se utiliza la acilación de Friedel-Crafts para obtener un acilbenceno precursor y, a continuación, se reduce el acilbenceno a alquilbenceno utilizando la **reducción de Clemmensen**: tratamiento con HCl acuoso y amalgama de zinc (zinc tratado con sales de mercurio).



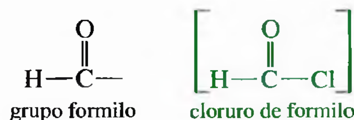
Con esta secuencia de dos pasos se pueden sintetizar muchos alquilbencenos que son imposibles de sintetizar por alquilación directa. Por ejemplo, se ha visto con anterioridad que el *n*-propilbenceno no se puede sintetizar por alquilación de Friedel-Crafts. El benceno reacciona con cloruro de *n*-propilo y $AlCl_3$ para dar lugar a isopropilbenceno y parte de diisopropilbenceno. Sin embargo, en la acilación el benceno reacciona con cloruro de propanoilo y $AlCl_3$ para formar etil fenil cetona (propiofenona), la cual es fácil de reducir a *n*-propilbenceno.



Los ácidos carboxílicos y los anhídridos de ácido también sirven como agentes acilantes en las reacciones de Friedel-Crafts. Estos agentes acilantes se tratarán en los Capítulos 20 y 21, en los que se estudiarán las reacciones de los ácidos carboxílicos y de sus derivados.

17.11C Formilación de Gatterman-Koch: síntesis de benzaldehídos

No se puede añadir un grupo formilo al benceno de la forma como se hace en una acilación de Friedel-Crafts. El problema se encuentra en el reactivo que se necesita, cloruro de formilo, que es inestable y no se puede comprar ni almacenar.



La formilación se puede llevar a cabo utilizando una mezcla de monóxido de carbono y HCl a alta presión, y en presencia de un catalizador, mezcla de cloruro de cobre (I) (CuCl) y cloruro de aluminio. Esta mezcla genera el catión formilo, posiblemente a través de una pequeña concentración de cloruro de formilo. La reacción con benceno da lugar a formilbenceno, más conocido como benzaldehído. Esta reacción, denominada **síntesis de Gatterman-Koch**, se utiliza ampliamente en la industria para sintetizar aril aldehídos.





SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

En las acilaciones de Friedel-Crafts se suelen experimentar reordenamientos y sustituciones múltiples, sin embargo, no se producen en anillos fuertemente desactivados.

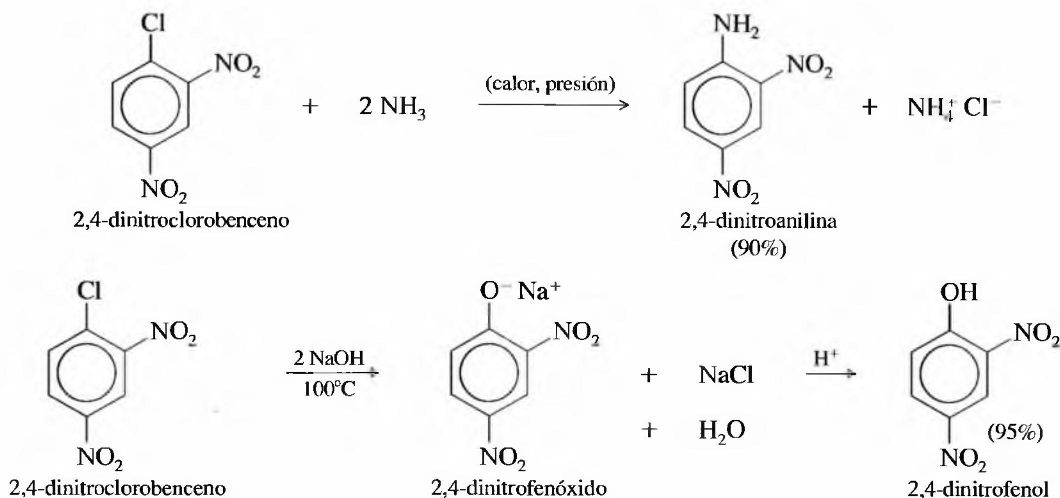
PROBLEMA 17.22

Explique cómo utilizaría la acilación de Friedel-Crafts, la reducción de Clemmensen y/o la síntesis de Gatterman-Koch para preparar los siguientes compuestos:

(a) Ph—C(=O)—$CH_2CH(CH_3)_2$ isobutil fenil cetona
(b) Ph—C(=O)—$C(CH_3)_3$ *terc*-butil fenil cetona
(c) Ph—C(=O)—Ph difenil cetona
(d) *p*-metoxibenzaldehído
(e) 1-fenil-2,2-dimetilpropano
(f) *n*-butilbenceno

17.12 Sustitución nucleofílica aromática

Los nucleófilos pueden desplazar los iones haluro de los haluros de arilo, sobre todo si hay grupos *orto* o *para* respecto al haluro que sean fuertemente sustractores de electrones. Como un grupo saliente del anillo aromático es sustituido por un nucleófilo, a este tipo de reacciones se les denomina **sustituciones nucleofílicas aromáticas (S_NAr)**. En los ejemplos siguientes se muestra cómo tanto el ión amonio como el ión hidroxilo pueden desplazar al cloruro del 2,4-dinitroclorobenceno:



La sustitución *electrofílica* aromática es la reacción más importante de los compuestos aromáticos debido a la gran cantidad de aplicaciones que tiene para una amplia variedad de compuestos aromáticos, por el contrario, la sustitución *nucleofílica* aromática tiene aplicaciones restringidas. En la sustitución nucleofílica aromática, un nucleófilo fuerte reemplaza al grupo saliente, como, por ejemplo, un grupo haluro. ¿Cuál es el mecanismo de la sustitución aromática nucleofílica? No puede ser un mecanismo S_N2 porque los haluros de arilo no pueden adoptar la geometría apropiada para un desplazamiento dorsal. El anillo aromático bloquea la aproximación del nucleófilo por la parte posterior del carbono al que va enlazado el halógeno. Tampoco puede ser un mecanismo S_N1. Se necesitan nucleófilos fuertes para la sustitución aromática nucleofílica y la velocidad de reacción es proporcional a la concentración del nucleófilo. Como consecuencia, el nucleófilo ha de estar implicado en el estado de transición.

Los sustituyentes sustractores de electrones (como el grupo nitro) *activan* el anillo respecto a la sustitución nucleofílica aromática, lo que sugiere que en el estado de transición hay una carga negativa en el anillo. De hecho, las sustituciones aromáticas nucleofílicas son difíciles sin que al menos haya un grupo sustractor de electrones poderoso (este efecto es el efecto opuesto al de la sustitución *electrofílica* aromática, donde los sustituyentes sustractores de electrones enlentecen o paran la reacción).

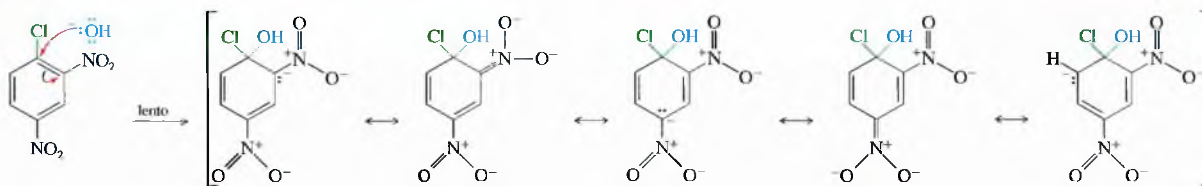
Las sustituciones nucleofílicas aromáticas se han estudiado detalladamente y se han propuesto dos posibles mecanismos, dependiendo de los reactivos. Un mecanismo es similar al mecanismo de la sustitución electrofílica aromática, excepto en que hay implicados nucleófilos y carbaniones en lugar de electrófilos y carbocationes. En el otro mecanismo está implicado un reactivo intermedio interesante e inusual denominado *bencino*.

17.12A Mecanismo de adición-eliminación

Se considerará a continuación la reacción del 2,4-dinitroclorobenceno con hidróxido de sodio. Cuando el hidróxido (nucleófilo) ataca al carbono que va enlazado al cloro, se forma un complejo sigma cargado negativamente. La carga negativa está deslocalizada entre los carbonos *orto* y *para* del anillo y esta deslocalización puede extenderse hacia los grupos nitro, sustractores de electrones. La pérdida del cloro del complejo sigma da lugar a 2,4-dinitrofenol, que se desprotona en esta solución básica.

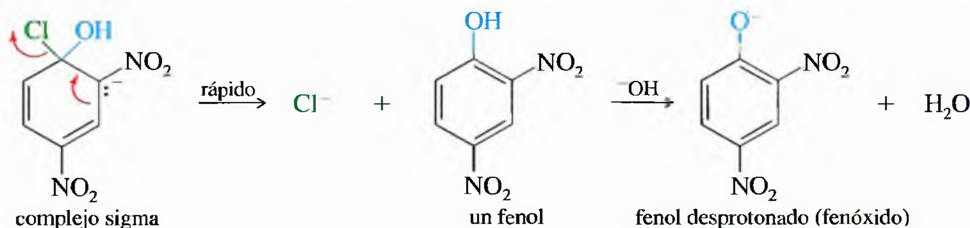
MECANISMO Sustitución nucleofílica aromática (adición-eliminación)

Paso 1: el ataque del hidróxido da lugar al complejo sigma estabilizado por resonancia.

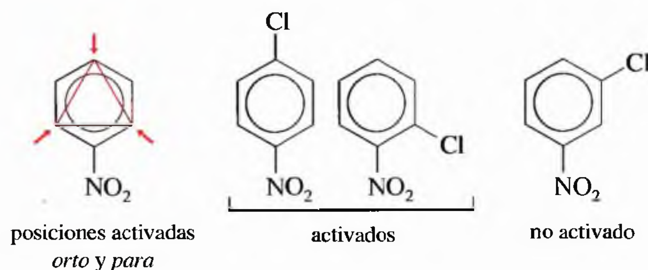


Paso 2: la pérdida de cloro da lugar al producto.

Paso 3: el exceso de base desprotona el producto.

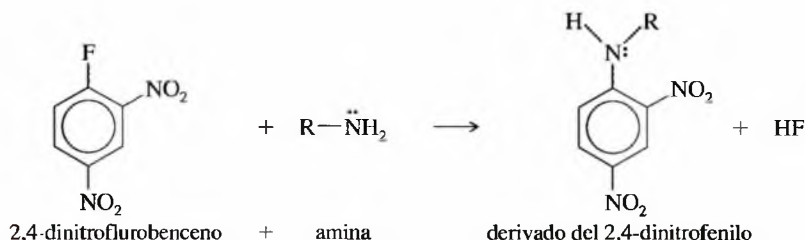


Las formas de resonancia mostradas en la parte superior ilustran cómo los grupos nitro, en posiciones *orto* y *para* respecto al halógeno, ayudan a estabilizar al intermedio (y al estado de transición que conduce a él). Sin grupos sustractores de electrones fuertes en estas posiciones, la formación del complejo sigma cargado negativamente es muy improbable.



PROBLEMA 17.23

El ión fluoruro generalmente es un grupo saliente pobre, ya que no es muy polarizable. El ión fluoruro se utiliza como grupo saliente en el reactivo de Sanger (2,4-dinitrofluorobenceno) utilizado en la determinación de estructuras de péptidos (Capítulo 24). Explique por qué el ión fluoruro funciona como grupo saliente en esta sustitución nucleofílica aromática, incluso aunque sea un mal grupo saliente en los mecanismos S_N1 y S_N2.



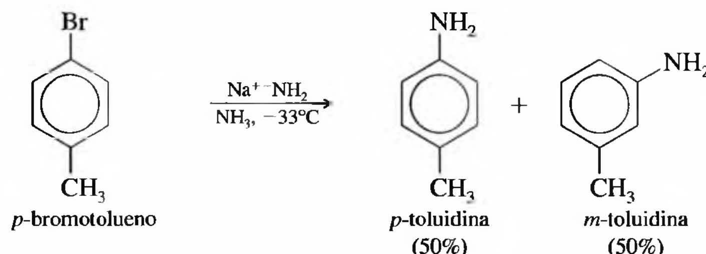
17.12B Mecanismo vía bencino: eliminación-adición

El mecanismo de adición-eliminación para la sustitución nucleofílica aromática requiere sustituyentes sustractores de electrones fuertes en el anillo aromático. Sin embargo, en condiciones extremas, los halobencenos no activados reaccionan con bases fuertes; por ejemplo, una síntesis comercial del fenol (el «proceso Dow») incluye el tratamiento de clorobencenos con hidróxido de sodio y una pequeña cantidad de agua en un reactor presurizado a 350°C:

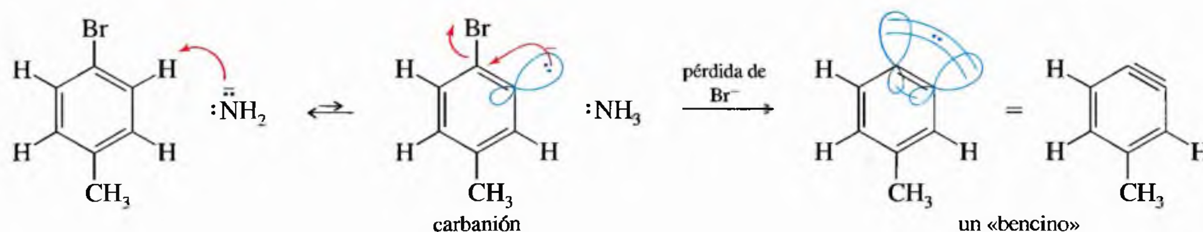


De forma similar, el clorobenceno reacciona con amiduro de sodio ($NaNH_2$, una base muy fuerte) para formar anilina, Ph—NH_2. Esta reacción no requiere temperaturas altas, transcurriendo en amoniaco líquido a –33°C.

La sustitución nucleofílica de los derivados del benceno no activados transcurre a través de un mecanismo diferente del mecanismo de adición-eliminación que se ha visto para los halobencenos nitro-sustituidos. La clave para entender este mecanismo la proporciona la reacción del *p*-bromotolueno con amiduro de sodio. Los productos están formados por una mezcla 50 : 50 de *m*- y *p*-toluidina.

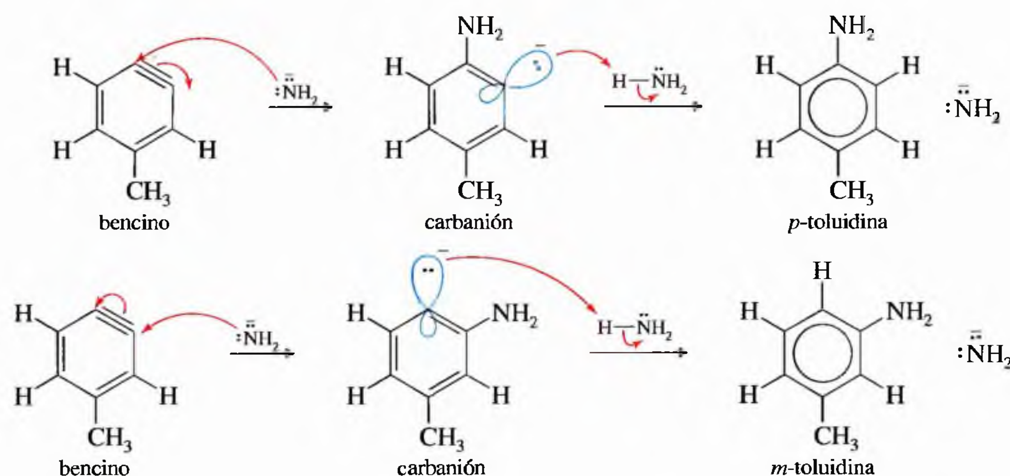


La formación de estos dos productos se puede explicar por un mecanismo de eliminación-adición denominado **mecanismo vía bencino**, debido a la intervención de este inusual intermedio. El amiduro de sodio (o el hidróxido de sodio en el proceso Dow) reacciona como una *base*, abstrayendo un protón. El producto es un carbanión con una carga negativa y un par de electrones no enlazantes localizados en el orbital sp^2 que con anterioridad formaba el enlace C—H.



El carbanión puede eliminar al ión bromuro para convertirse en una especie neutra. Al eliminarse el bromuro con los electrones enlazantes, se queda un orbital sp^2 vacante. Este orbital se solapa con el orbital lleno adyacente, dando lugar a un enlace adicional entre estos dos átomos de carbono. Los dos orbitales sp^2 están a 60° uno de otro, por lo que su solapamiento no es muy efectivo. Este intermedio reactivo se denomina **bencino**, ya que se puede simbolizar representando un triple enlace entre estos dos átomos de carbono. Como los triples enlaces generalmente son lineales, este intermedio es muy reactivo, con un enlace triple fuertemente tensionado.

El ión amiduro es un nucleófilo fuerte, ataca cualquier extremo del triple enlace del bencino y la protonación consecuente da lugar a toluidina. Aproximadamente la mitad de los productos se deben al ataque del ión amiduro al carbono en posición *meta* respecto al metilo y la otra mitad al carbono en *para*.

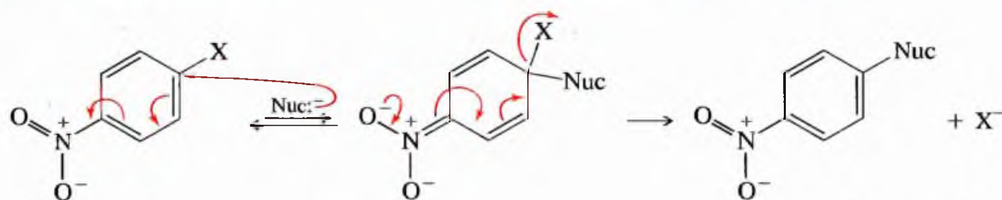


En resumen, el mecanismo vía bencino se produce cuando el halobenceno no está activado respecto a la sustitución aromática nucleofílica y se fuerzan las condiciones utilizando una base fuerte. Un segundo paso de eliminación da lugar a un intermedio bencino reactivo. El ataque nucleofílico, seguido de protonación, da lugar al producto sustituido.

MECANISMO Sustitución nucleofílica aromática

Adición-eliminación (con grupos sustractores de elecrones fuertes)

Paso 1: adición del nucleófilo. *Paso 2:* eliminación del grupo saliente.



(continúa en la página siguiente)

(continuación)

Eliminación-adición (sin grupos sustractores de electrones fuertes)

Paso 1: desprotonación. *Paso 2:* eleminación del grupo saliente. *Paso 3:* adición del nucleófilo. *Paso 4:* protonación.



SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

El mecanismo de adición-eliminación es muy probable cuando hay grupos sustractores de electrones en posición *orto* o *para*. Sin estos grupos activantes, se necesitan condiciones más fuertes y es probable que la reacción transcurra a través de un mecanismo vía bencino.

PROBLEMA 17.24

Proponga un mecanismo que explique por qué el *p*-clorotolueno reacciona con hidróxido de sodio a 350°C para dar lugar a una mezcla de *p*-cresol y *m*-cresol.

PROBLEMA 17.25

Proponga un mecanismo que explique por qué el *p*-clorotolueno reacciona con hidróxido de sodio a 350°C para dar lugar a una mezcla de *p*-cresol y *m*-cresol.

(a) 2,4-dinitroclorobenceno + metóxido de sodio ($NaOCH_3$)
(b) 2,4-dimetilclorobenceno + hidróxido de sodio, 100°C
(c) *p*-nitrobromobenceno + metilamina ($CH_3—NH_2$)
(d) 2,4-dinitroclorobenceno + exceso de hidracina ($H_2N—NH_2$)

PROBLEMA 17.26

La sustitución aromática nucleofílica proporciona uno de los métodos más frecuentes para la obtención de fenoles (en la Sección 19.18 se discutirá otro método). Explique cómo sintetizaría los siguientes fenoles, utilizando benceno o tolueno como sustancia aromática de partida y explique por qué. en algunos casos, se obtienen mezclas de productos:

(a) *p*-nitrofenol **(b)** 2,4,6-tribromofenol **(c)** *p*-clorofenol
(d) *m*-cresol **(e)** *p*-*n*-butilfenol

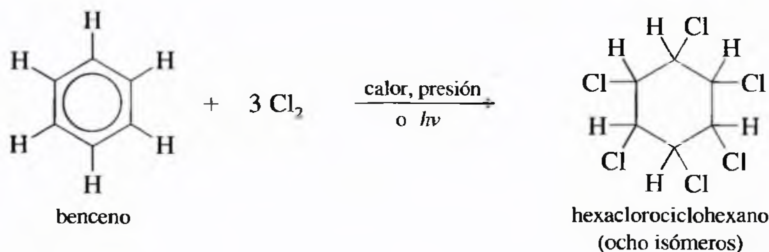
PROBLEMA 17.27

El triple enlace, altamente reactivo, del bencino es un poderoso dienófilo. Prediga el producto de la reacción de Diels-Alder del bencino (obtenido a partir del clorobenceno y NaOH, en caliente) con ciclopentadieno.

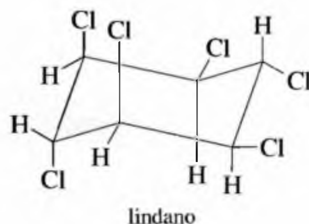
17.13 Reacciones de adición de los derivados del benceno

17.13A Cloración

A pesar de que las reacciones de sustitución son más frecuentes, los compuestos aromáticos también pueden experimentar reacciones de adición en condiciones forzadas. Cuando se trata el benceno con exceso de cloro a alta presión y temperatura (o irradiándolo con luz), se añaden seis átomos de cloro al benceno y se forma el 1,2,3,4,5,6-hexaclorociclohexano. A este producto también se le denomina *hexacloruro de benceno* (HCB), ya que se sintetiza mediante la cloración directa del benceno.



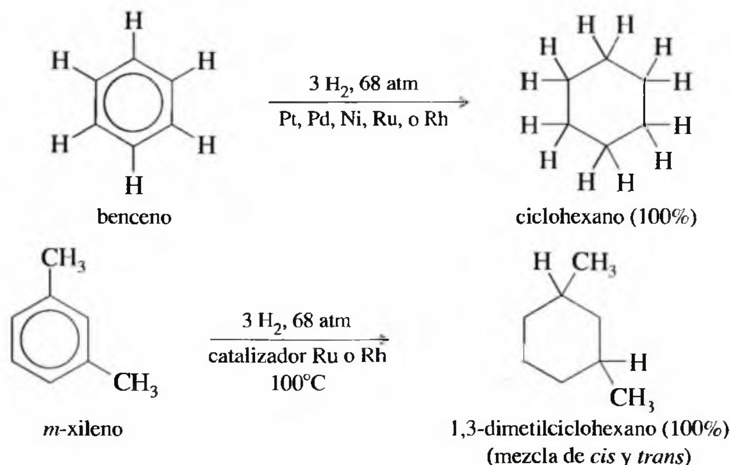
En la adición de cloro al benceno (se cree que está implicado un mecanismo radicalario) es casi imposible parar la reacción en un estado intermedio. La primera adición elimina la aromaticidad del anillo y los 2 moles siguientes de cloro se añaden muy rápidamente. Se obtienen los ocho posibles estereoisómeros en diversas proporciones. El isómero más importante de utilidad comercial es el *lindano*, que se utiliza como insecticida en el champú antipiojos.



lindano

17.13B Hidrogenación catalítica de anillos aromáticos

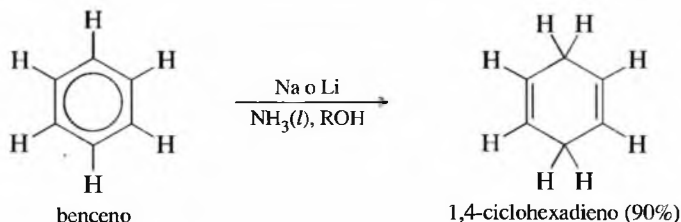
La hidrogenación catalítica del benceno a ciclohexano se produce a temperaturas y presiones elevadas, y como catalizador se suele utilizar rutenio o rodio. Los bencenos monosustituidos reaccionan para dar lugar a ciclohexanos monosustituidos, mientras que los bencenos disustituidos generalmente dan lugar a mezclas de isómeros *cis* y *trans* de ciclohexanos disustituidos.



La hidrogenación catalítica del benceno es el método comercial de producir ciclohexano y derivados sustituidos del ciclohexano. La reducción no se puede parar en un estado intermedio (ciclohexeno o ciclohexadieno), ya que estos alquenos se hidrogenan más rápidamente que el benceno.

17.13C Reducción de Birch

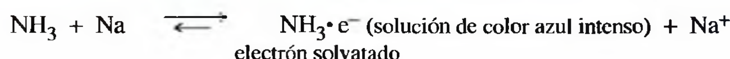
En 1944, el químico australiano A. J. Birch encontró que los derivados del benceno, cuando se tratan con sodio o litio disueltos en una mezcla de amoniaco líquido y un alcohol, se reducen a 1,4-ciclohexadienos no conjugados. La **reducción de Birch** proporciona un método adecuado para la obtención de una amplia variedad de dienos cíclico útiles e interesantes.



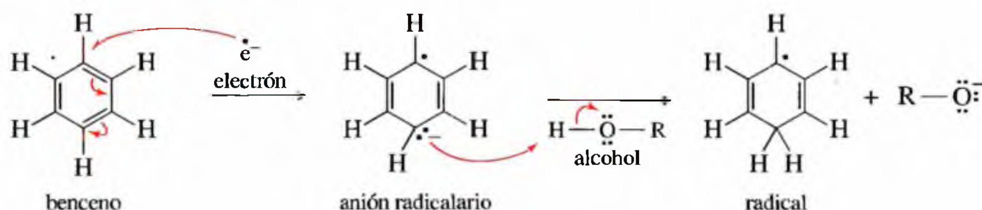
El mecanismo de la reducción de Birch (descrito a continuación) es similar a la reducción con sodio/amoniaco líquido de los alquinos a *trans*-alquenos (Sección 9.9C). Una solución de sodio en amoniaco líquido contiene electrones solvatados que se pueden adicionar al benceno, dando lugar a un anión radicalario. El anión radicalario, fuertemente básico, abstrae un protón del alcohol, dando lugar a la formación de un anión ciclohexadienilo. La protonación de este anión da lugar al producto de reducción.

MECANISMO Reducción de Birch

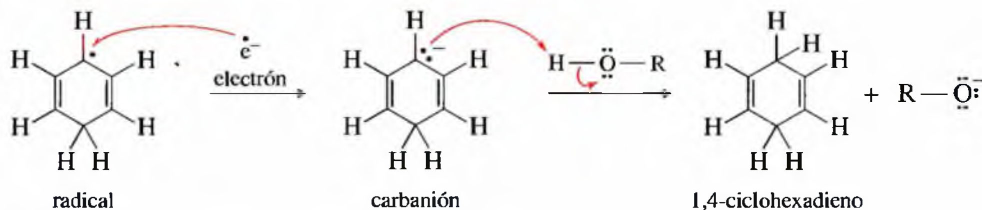
Formación de electrones solvatados.



La adición de un electrón, seguida de un protón, forma un radical.

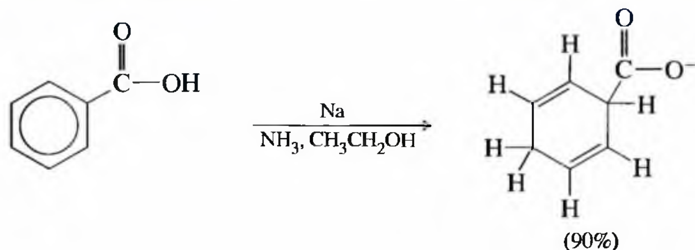


La adición de un segundo electrón, seguida de un protón, da lugar a la formación del producto.

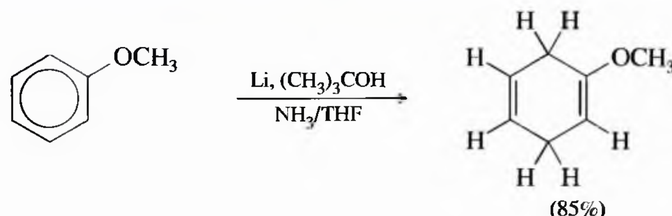


Los dos átomos de carbono que se reducen lo hacen a través de intermedios aniónicos. Los sustituyentes sustractores de electrones estabilizan los carbaniones, mientras que los sustituyentes donantes de electrones los desestabilizan, por lo tanto, la reducción se produce en los átomos de carbono que van enlazados a los sustituyentes sustractores de electrones (como los que contienen grupos carbonilo) y no en los átomos de carbono que van enlazados a sustituyentes donantes de electrones (como los grupos alquilo y alcoxilo).

Se reduce el átomo de carbono que va enlazado al grupo carbonilo (sustractor de electrones,



El átomo de carbono que va enlazado al grupo alcoxilo (donante de electrones) no se reduce



Los sustituyentes que son donantes de electrones fuertes (por ejemplo, el —OCH_3) desactivan el anillo aromático respecto a la reducción de Birch. Con estos sistemas desactivantes con frecuencia se utiliza el litio, junto con un codisolvente (normalmente el THF) y un agente protonante más débil (alcohol *terc*-butílico). El agente reductor más fuerte, combinado con el agente protonante más débil, intensifica la reducción.

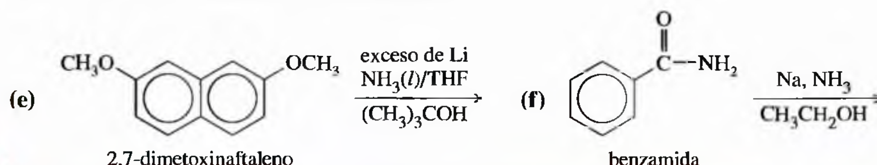
PROBLEMA 17.28

Proponga mecanismos para las reducciones de Birch del ácido benzoico y del anisol (reacciones representadadas con anterioridad). Explique por qué está favorecida la orientación de reducción observada en cada caso.

PROBLEMA 17.29

Prediga los productos mayoritarios de las siguientes reacciones:

(a) tolueno + exceso de Cl_2 (calor, presión)
(b) tolueno + Na (NH_3 líquido, CH_3CH_2OH)
(c) *o*-xileno + H_2 (68 atm, 100°C, Rh –catalizador–)
(d) *p*-xileno + Na (NH_3 líquido, CH_3CH_2OH)

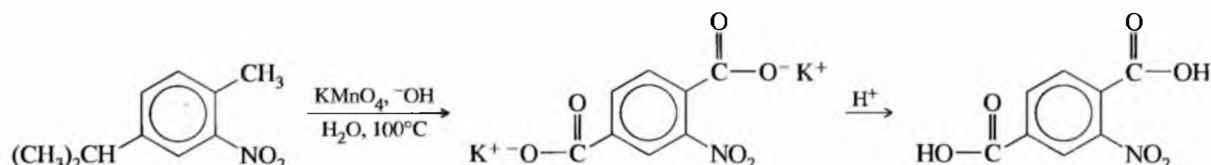


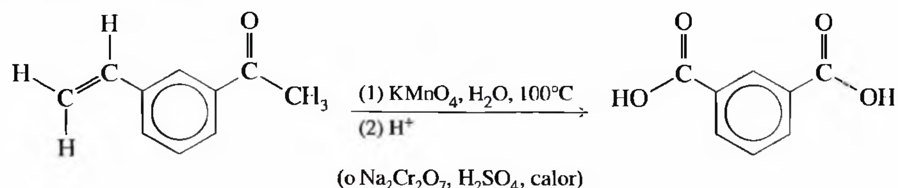
17.14 Reacciones de las cadenas laterales de los derivados del benceno

Muchas reacciones de los alquilbencenos no están afectadas por la presencia de un anillo bencénico cercano, pero otras dependen de la facilidad que tenga el anillo aromático para promover la reacción. Por ejemplo, la reducción de Clemmensen se utiliza ocasionalmente para reducir las cetonas alifáticas a alcanos, pero funciona mejor la reducción de aril cetonas a alquilbencenos. Varias reacciones de las cadenas laterales de los alquilbencenos ilustran la influencia y los efectos de un anillo aromático cercano sobre la reactividad del sustituyente alquílico.

17.14A Oxidación por permanganato

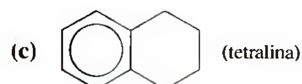
Un anillo aromático proporciona una estabilidad adicional a los átomos de carbono más próximos de sus cadenas laterales (posiciones bencílicas). Así, el anillo aromático y *un* átomo de carbono de la cadena lateral pueden permanecer después de una oxidación enérgica con permanganato de potasio. El producto es una sal del ácido benzoico. Esta oxidación es ocasionalmente útil para la obtención de derivados del ácido benzoico, así como de cualquier otro grupo funcional que sea resistente a la oxidación. El ácido crómico, caliente, también se puede utilizar para esta oxidación.





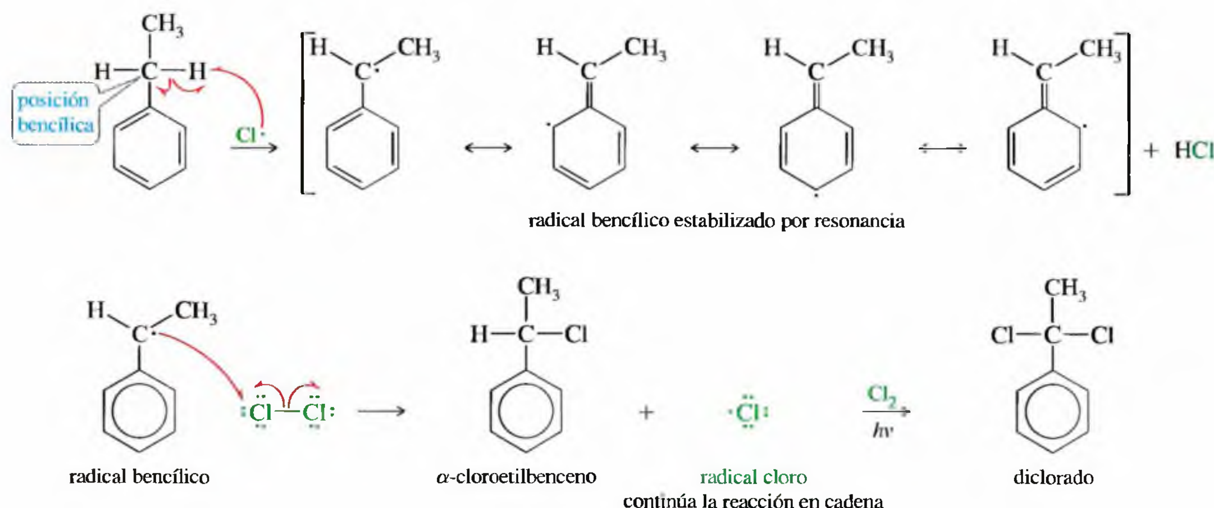
PROBLEMA 17.30

Prediga los productos mayoritarios que se obtienen a partir del tratamiento de los siguientes compuestos con permanganato de potasio concentrado y caliente, seguido de acidificación con HCl diluido:

(a) isopropilbenceno **(b)** *p*-xileno **(c)**  (tetralina)

17.14B Halogenación de cadenas laterales

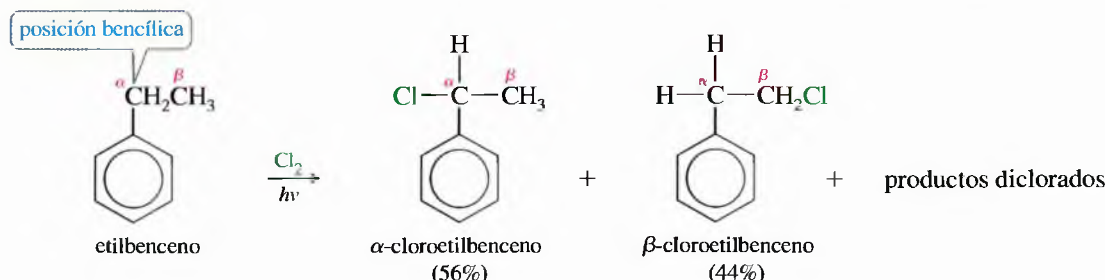
Los alquilbencenos experimentan halogenaciones radicalarias mucho más fácilmente que los alcanos, debido a que la abstracción de un átomo de hidrógeno en **posición bencílica** da lugar a un radical bencílico estabilizado por resonancia. Por ejemplo, el etilbenceno reacciona con cloro en presencia de luz para dar lugar a α-cloroetilbenceno; sin embargo, puede producirse una cloración posterior y obtenerse un producto diclorado.



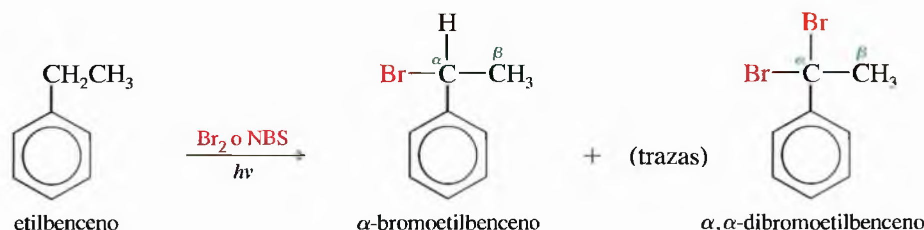
PROBLEMA 17.31

Proponga un mecanismo para la formación de 1,1-dicloro-1-feniletano a partir de 1-cloro-1-feniletano. La nomenclatura IUPAC correspondiente a estos compuestos es (1,1-dicloroetil)benceno y (1-cloroetil)benceno.

A pesar de que la cloración muestra preferencia por la sustitución en α (la posición α corresponde al átomo de carbono bencílico enlazado al anillo de benceno), el radical cloro es muy reactivo para dar solamente una sustitución bencílica. Con frecuencia se obtienen mezclas de isómeros. Por ejemplo, en la cloración del etilbenceno, hay una cantidad significativa de sustitución en el carbono β.



Los radicales bromo no son tan reactivos como los radicales cloro, por lo que la bromación es más selectiva que la cloración (Sección 4.13C). El bromo reacciona exclusivamente en la posición bencílica.



Para la bromación bencílica se puede utilizar como reactivo o bien bromo elemental (mucho más barato) o *N*-bromosuccinimida. Para la bromación alílica es preferible la *N*-bromosuccinimida (Sección 15.7), ya que el Br_2 se puede añadir al doble enlace. Esto no es un problema con el anillo de benceno, relativamente poco reactivo, a menos que tenga sustituyentes muy activantes.

PROBLEMA 17.32

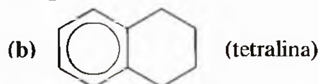
Proponga un mecanismo para la bromación del etilbenceno (reacción indicada con anterioridad).

PROBLEMA 17.33

¿Cuál sería la relación de productos obtenidos en la reacción del cloro con el etilbenceno si el cloro abstrae *al azar* un protón del metilo o del metileno? ¿Cuál es la relación de reactividad de los hidrógenos bencílicos comparados con los hidrógenos del grupo metilo?

PROBLEMA 17.34

Prediga los productos mayoritarios cuando los siguientes compuestos son irradiados con luz y tratados con: (1) 1 mol de Br_2 y (2) exceso de Br_2.

(a) isopropilbenceno **(b)**  (tetralina)

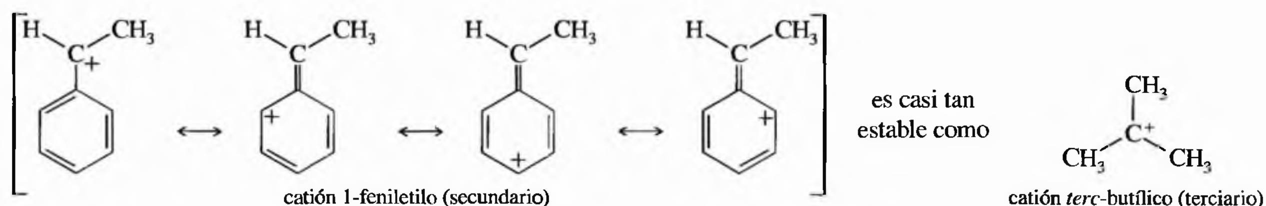
SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

Para predecir las reacciones de las cadenas laterales de los anillos aromáticos, se han de considerar las formas de resonancia que deslocalizan una carga o un electrón radicalario en el anillo.

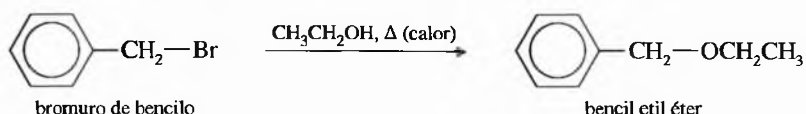
17.14C Sustitución nucleofílica en la posición bencílica

En el Capítulo 15 se vio que los haluros alílicos son más reactivos que la mayoría de los haluros de alquilo tanto en las reacciones S_N1 como S_N2. Los haluros bencílicos también son más reactivos en estas sustituciones, por razones similares a las de los haluros alílicos.

Reacciones de primer orden Las sustituciones nucleofílicas de primer orden requieren la ionización del haluro para dar lugar a un carbocatión. En el caso de un haluro bencílico, el carbocatión está estabilizado por resonancia; por ejemplo, el catión 1-feniletilo (secundario) es casi tan estable como un catión alquilo terciario.



Como se forman carbocationes relativamente estables, los haluros de bencilo experimentan reacciones S_N1 con bastante facilidad.





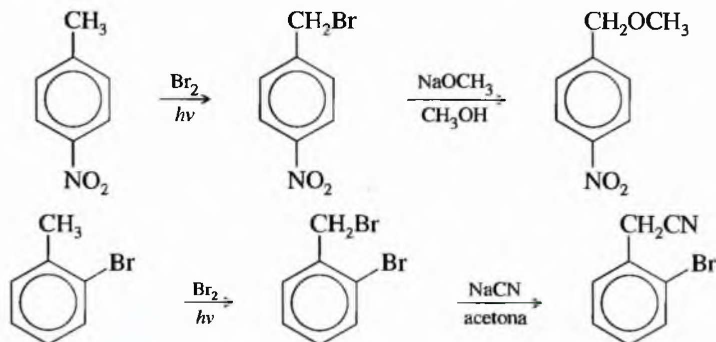
tetrafluoroborato de trifenilmetilo

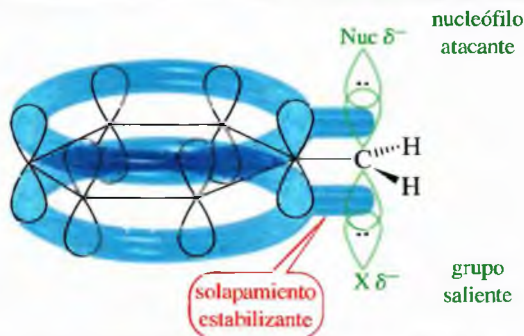
Si un catión bencílico está enlazado a más de un grupo fenilo, los efectos estabilizantes son aditivos. Un ejemplo extremo es el catión trifenilmetilo. Este catión es excepcionalmente estable, con tres grupos fenilo que estabilizan la carga positiva. De hecho, el tetrafluoroborato de trifenilmetilo se puede conservar durante años como un sólido iónico estable.

Reacciones de segundo orden Igual que los haluros alílicos, los haluros bencílicos son unas cien veces más reactivos que los haluros de alquilo primarios en las reacciones de desplazamiento S_N2. La explicación para este aumento de reactividad es similar a la que se dio para la reactividad de los haluros alílicos.

Durante el desplazamiento S_N2 en un haluro bencílico, el orbital *p* que está parcialmente enlazado con el nucleófilo y con el grupo saliente también se solapa con los electrones pi del anillo (Figura 17.5). Esta conjugación estabilizante disminuye la energía del estado de transición, por lo que la velocidad de reacción aumenta.

Las reacciones S_N2 de los haluros de bencilo transforman los grupos metilo aromáticos en grupos funcionales. La halogenación, seguida de sustitución, da lugar al producto funcionalizado.





▶ Figura 17.5
El estado de transición para el desplazamiento S_N2 de un haluro bencílico está estabilizado por la conjugación con los electrones pi del anillo.

PROBLEMA 17.35

Proponga un mecanismo para la reacción del bromuro de bencilo con etanol para dar lugar a bencil etil éter (mostrado en la p. 760).

PROBLEMA 17.36

(a) Basándose en los conocimientos que tiene sobre las estabilidades relativas de los cationes alquilo y los cationes bencílicos, prediga el producto de adición del HBr a 1-fenilpropeno.
(b) Proponga un mecanismo para esta reacción.

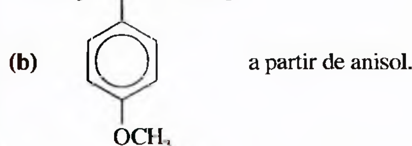
PROBLEMA 17.37

(a) Basándose en los conocimientos que tiene sobre las estabilidades relativas de los radicales alquilo y los radicales bencílicos, prediga el producto de adición del HBr a 1-fenilpropeno en presencia de un iniciador radicalario.
(b) Proponga un mecanismo para esta reacción.

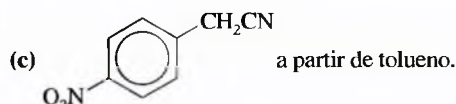
PROBLEMA 17.38

Explique cómo sintetizaría los siguientes compuestos, a partir de las sustancias iniciales que se proponen:
(a) 3-fenil-1-butanol a partir de estireno.



(b) 

a partir de anisol.

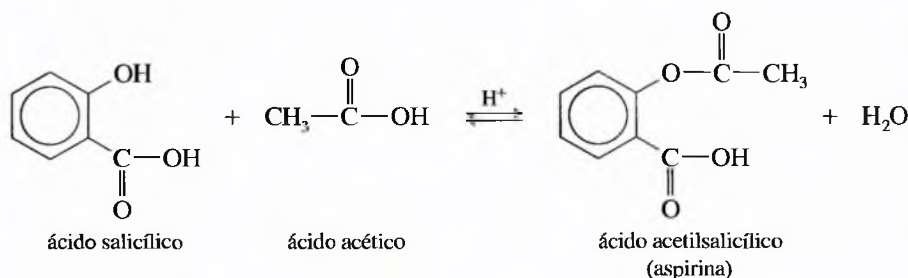
(c) 

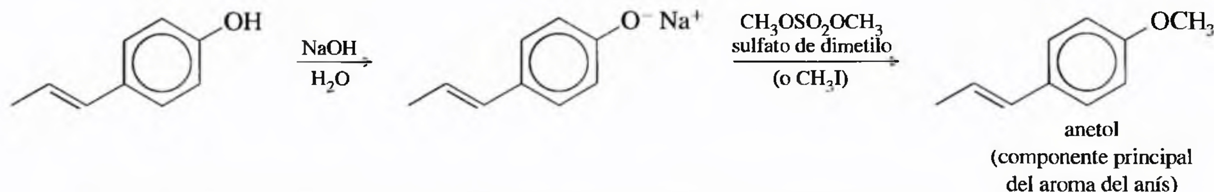
a partir de tolueno.

17.15 Reacciones de los fenoles

La mayor parte de la química de los fenoles es parecida a la de los alcoholes alifáticos. Por ejemplo, los fenoles se pueden acilar para dar lugar a ésteres y los iones fenóxido pueden servir como nucleófilos en la síntesis de éteres de Williamson (Sección 14.5). La formación de iones fenóxido es particularmente fácil, ya que los fenoles son más ácidos que el agua, por lo que el hidróxido de sodio en disolución acuosa desprotona los fenoles para dar lugar a iones fenóxido.

La aspirina inactiva a dos ciclooxigenasas, denominadas COX-1 y COX-2, y previene la formación de prostaglandinas críticas en el cuerpo humano. La inhibición de la COX-2 hace que disminuya el dolor, mientras que la inhibición de la COX-1 produce irritación de estómago y malestar.





anetol
(componente principal del aroma del anís)

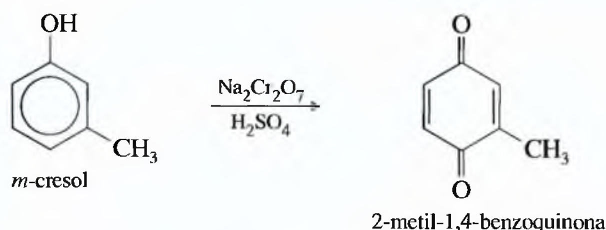
Todas las reacciones semejantes a las de los alcoholes indicadas arriba implican la ruptura del enlace fenólico O—H. Éstas son reacciones habituales de los fenoles. Sin embargo, el enlace C—O del fenol es mucho más difícil de romper. La mayoría de las reacciones de los alcoholes en las que se rompe el enlace C—O no son posibles con los

fenoles; por ejemplo, los fenoles no experimentan la eliminación catalizada por ácidos o el ataque dorsal típico de una reacción S_N2.

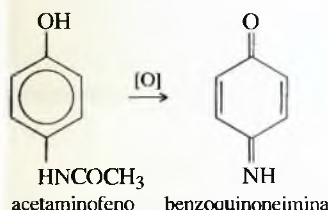
Los fenoles también experimentan reacciones que no son posibles con alcoholes alifáticos. A continuación se estudiarán algunas reacciones que son características de los fenoles.

17.15A Oxidación de los fenoles a quinonas

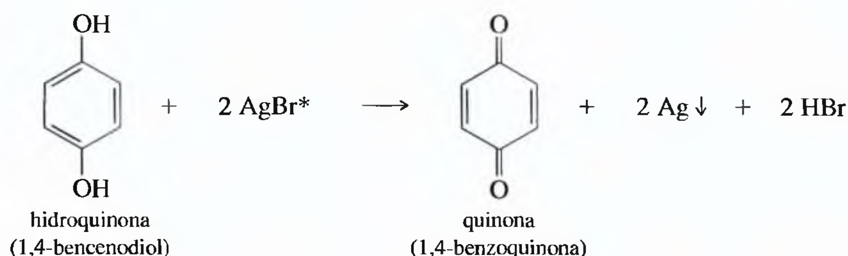
Los fenoles se oxidan, pero dan lugar a productos diferentes a los obtenidos a partir de alcoholes alifáticos. La oxidación con ácido crómico de un fenol da lugar a una 1,4-dicetona, denominada **quinona**. En presencia de aire, muchos fenoles se oxidan lentamente a mezclas que contienen quinonas.



Una gran cantidad de acetaminofeno puede ser tóxica, ya que el organismo lo transforma en benzoquinoneimina (sustitución de un oxígeno de la benzoquinona por un nitrógeno). Este metabolito altamente reactivo produce daño en el hígado y puede ser mortal.



La hidroquinona (1,4-bencenodiol) se oxida fácilmente porque tiene dos átomos de oxígeno enlazados al anillo. Incluso oxidantes muy débiles como el bromuro de plata (AgBr) pueden oxidar a la hidroquinona. El bromuro de plata se reduce a plata metálica (negra) mediante una reacción sensible a la luz: cualquier partícula de bromuro de plata que sea expuesta a la luz (AgBr*) reacciona más rápidamente que si no se expusiera.



La fotografía en blanco y negro se basa en esta reacción. Una película fotográfica que contiene pequeñas partículas de bromuro de plata se expone a la imagen a la que se enfoca. Cuando la luz incide en la película, las partículas se activan. La película después se trata con una solución de hidroquinona (*revelador*) para reducir las partículas de bromuro de plata activadas, dejando un depósito negro de plata donde la película había estado expuesta a la luz. El resultado es el negativo de la imagen, con áreas oscuras donde la luz incidió sobre la película.

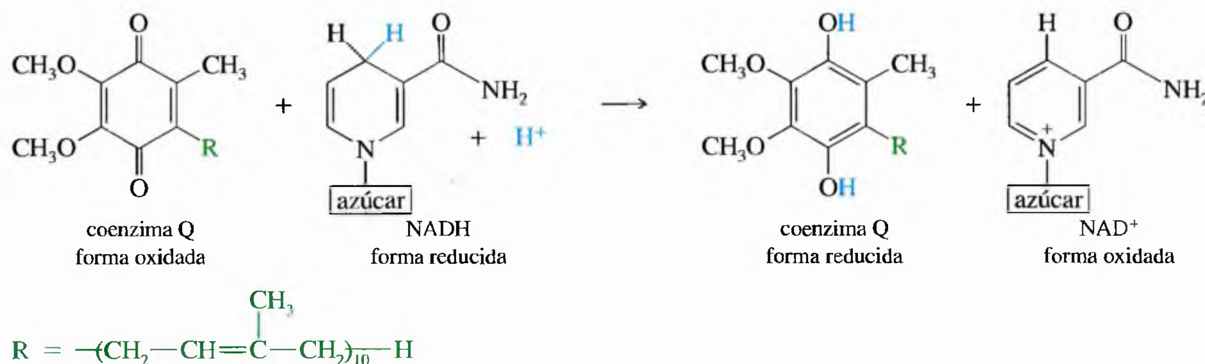


Cuando se siente amenazado, el escarabajo bombardero mezcla hidroquinona y H_2O_2 con enzimas. El peróxido de hidrógeno oxida la hidroquinona a quinona. Esta reacción es muy exotérmica, lo que hace que los productos alcancen su punto de ebullición. El insecto libera el líquido, irritante y caliente, por el extremo del abdomen.

PROBLEMA 17.39

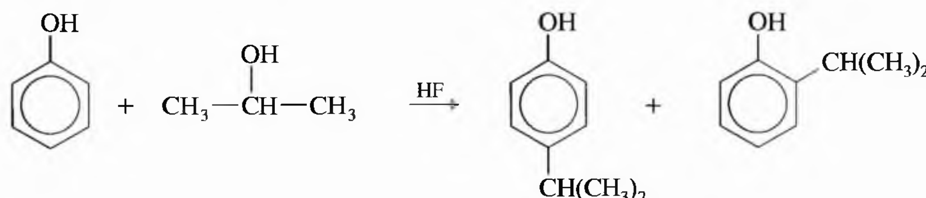
El escarabajo bombardero se defiende arrojando una solución caliente de quinona desde su abdomen (*véase* fotografía). Esta solución se forma por la oxidación, catalizada por un enzima, de hidroquinona con peróxido de hidrógeno. Escriba una ecuación ajustada para esta reacción.

Las quinonas son muy abundantes en la naturaleza, donde se utilizan como reactivos biológicos de oxidación-reducción. La *coenzima Q* (CoQ) es una quinona a la que se denomina *ubiquinona*, ya que parece ubicua, encontrándose en todos los organismos que consumen oxígeno. La coencima Q sirve como agente oxidante dentro de las mitocondrias de las células. La siguiente reacción muestra la reducción de la coenzima Q por NADH (forma reducida de la nicotinamida adenina dinucleótido), que se oxida a NAD^+.

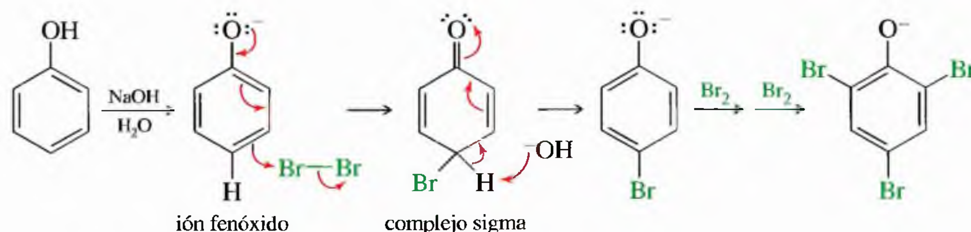


17.15B Sustitución electrofílica aromática de los fenoles

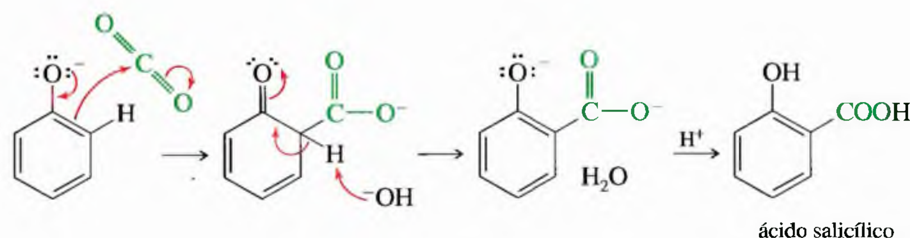
Los fenoles son sustratos altamente reactivos en la sustitución electrofílica aromática ya que los electrones no enlazantes del grupo hidroxilo estabilizan el complejo sigma que se forma debido al ataque de un electrófilo en la posición *orto* o *para* (Sección 17.6B). Por lo tanto, el grupo hidroxilo es fuertemente activante y *orto, para*-director. Los fenoles son sustratos excelentes para la halogenación, nitración, sulfonación y algunas reacciones de Friedel-Crafts. Debido a que son altamente reactivos, los fenoles pueden alquilarse o acilarse utilizando catalizadores de Friedel-Crafts relativamente débiles (como el HF) para evitar la polialquilación o poliacilación.



Los iones fenóxido, generados fácilmente tratando un fenol con hidróxido de sodio, son incluso más reactivos que los fenoles respecto a la sustitución electrofílica aromática. Al tener carga negativa, los iones fenóxido reaccionan con los electrófilos cargados positivamente para dar lugar a complejos sigma neutros cuyas estructuras se asemejan a las de las quinonas.



Los iones fenóxido están tan fuertemente activados que experimentan sustitución electrofílica aromática con dióxido de carbono, un electrófilo débil. La síntesis industrial del ácido salicílico, que posteriormente se transforma en aspirina (p. 761), consiste en la carboxilación del ión fenóxido.



PROBLEMA 17.40

Prediga los productos que se forman cuando el *m*-cresol (*m*-metilfenol) reacciona con:

(a) NaOH y, a continuación, bromuro de etilo.

(b) Cloruro de acetilo, $CH_3—C(=O)—Cl$.

(c) Solución de bromo en CCl_4, en la oscuridad.

(d) Exceso de bromo en CCl_4, en presencia de luz.

(e) Dicromato de sodio en H_2SO_4.

(f) 2 equivalentes de cloruro de *terc*-butilo y $AlCl_3$.

PROBLEMA 17.41

La benzoquinona es un buen dienófilo de Diels-Alder. Prediga los productos de su reacción con:

(a) 1,3-butadieno **(b)** 1,3-ciclohexadieno **(c)** furano

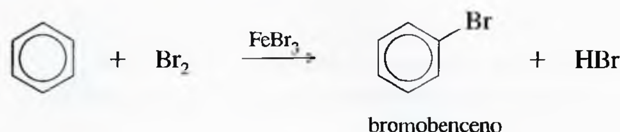
PROBLEMA 17.42

El fenol reacciona con 3 equivalentes de bromo en CCl_4 (en la oscuridad) para dar lugar a un producto de fórmula $C_6H_3OBr_3$. Cuando se añade este producto a una solución acuosa de bromo, se forma un precipitado amarillo de fórmula molecular $C_6H_2OBr_4$. El espectro de IR de este precipitado presenta una absorción fuerte (similar a la de una quinona) de alrededor de 1 680 cm^{-1}. Proponga una estructura para los dos productos.

RESUMEN Reacciones de los compuestos aromáticos

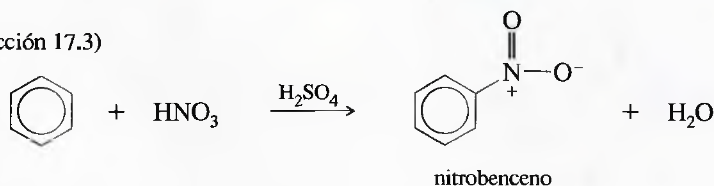
1. Sustitución aromática electrofílica

(*a*) *Halogenación* (Sección 17.2)



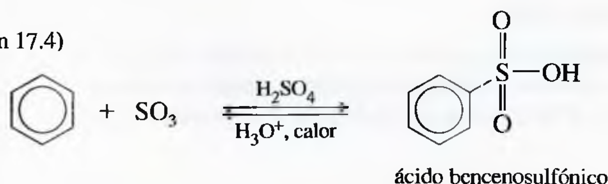
bromobenceno

(*b*) *Nitración* (Sección 17.3)



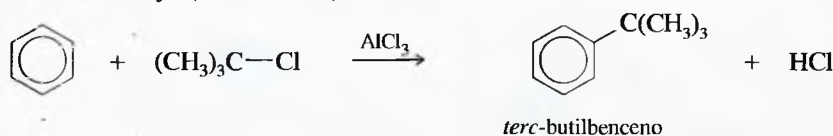
nitrobenceno

(*c*) *Sulfonación* (Sección 17.4)



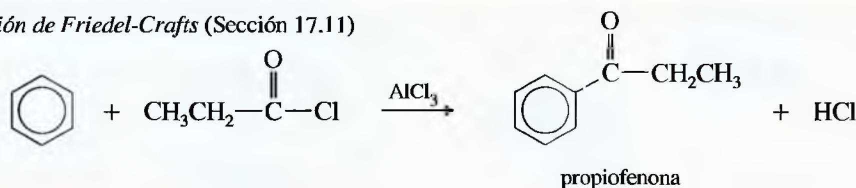
ácido bencenosulfónico

(*d*) *Alquilación de Friedel-Crafts* (Sección 17.10)



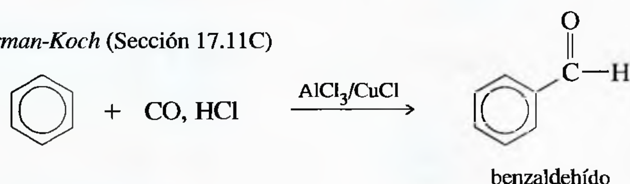
terc-butilbenceno

(*e*) *Acilación de Friedel-Crafts* (Sección 17.11)



propiofenona

(*f*) *Síntesis de Gatterman-Koch* (Sección 17.11C)



benzaldehído

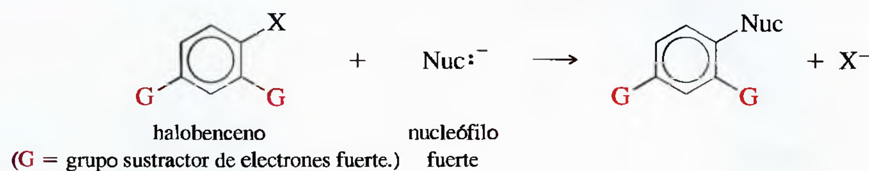
(*g*) *Efectos de los sustituyentes* (Secciones 17.5 a 17.9)

Activantes, orto, para-directores: —R, —$\ddot{O}$R, —$\ddot{O}$H, —$\ddot{O}$:$^-$, —$\ddot{N}R_2$ (aminas, amidas)

Desactivantes, orto, para-directores: —Cl, —Br, —I

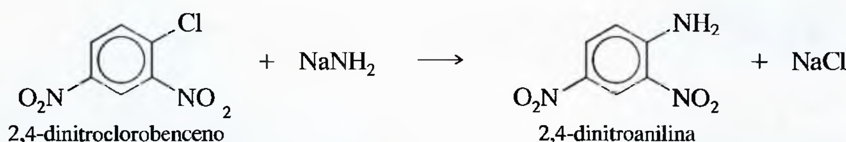
Desactivantes, meta-orientadores: —NO_2, —SO_3H, —NR_3^+, —C=O, —C≡N

2. Sustitución aromática nucleofílica (Sección 17.12)



halobenceno (G = grupo sustractor de electrones fuerte.) — nucleófilo fuerte

Ejemplo

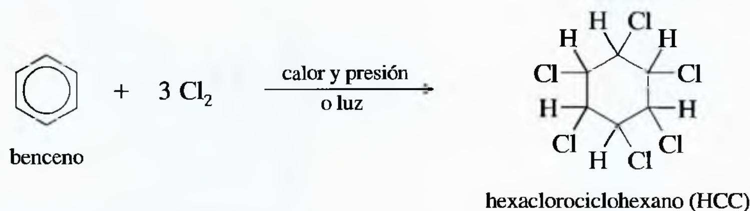


2,4-dinitroclorobenceno — 2,4-dinitroanilina

(*Si G* no es un grupo sustractor de electrones fuerte, se requieren condiciones de reacción severas, que implica el mecanismo vía bencino.)

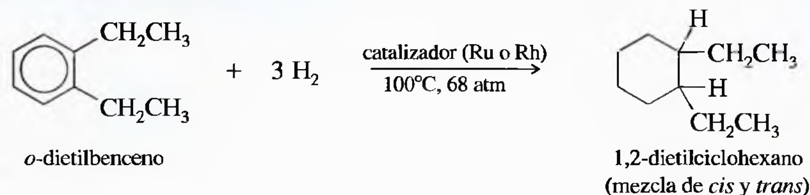
3. Reacciones de adición

(*a*) *Cloración* (Sección 17.13A)



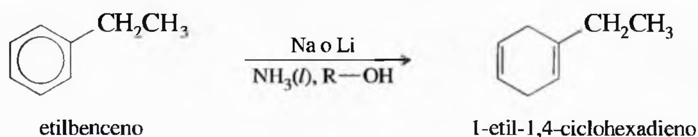
benceno — hexaclorociclohexano (HCC)

(*b*) *Hidrogenación catalítica* (Sección 17.13B)



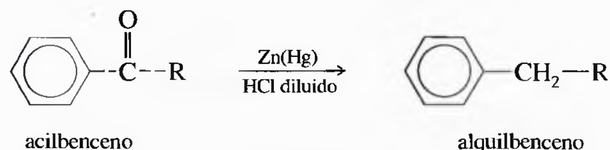
o-dietilbenceno — 1,2-dietilciclohexano (mezcla de *cis* y *trans*)

(*c*) *Reducción de Birch* (Sección 17.13C)

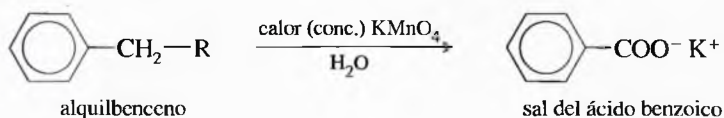


4. Reacciones de las cadenas laterales

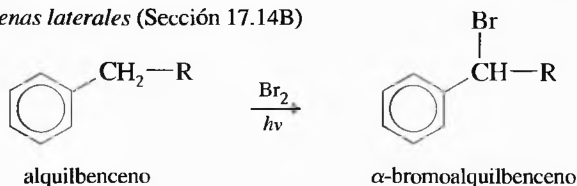
(*a*) *Reducción de Clemmensen* (transforma acilbencenos en alquibencenos, Sección 17.11B)



(*b*) *Oxidación de permanganato* (Sección 17.14A)

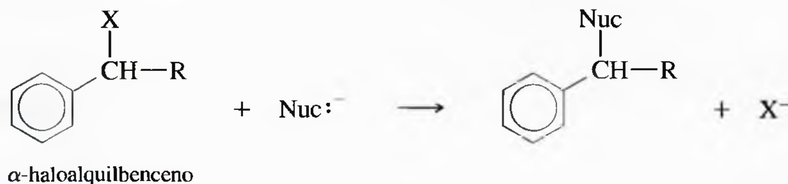


(*c*) *Halogenación de las cadenas laterales* (Sección 17.14B)

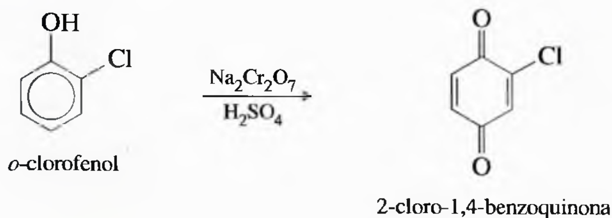


(*d*) *Sustitución nucleofílica en la posición bencílica* (Sección 17.14C)

La posición bencílica está activada respecto al desplazamiento S_N1 y al desplazamiento S_N2.

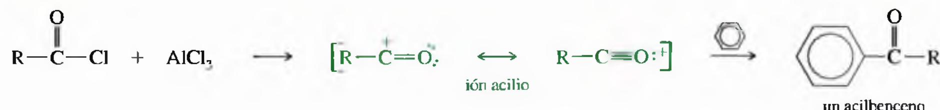


5. Oxidación de fenoles a quinonas (Sección 17.15A)



Glosario del Capítulo 17

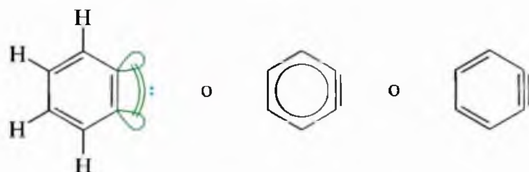
Acilación de Friedel-Crafts Formación de un acilbenceno mediante la sustitución de un hidrógeno de un anillo aromático por un ión acilio. (p. 746)



Alquilación de Friedel-Crafts Formación de un derivado alquil-sustituido del benceno mediante la sustitución de un hidrógeno de un anillo aromático por un carbocatión alquilo. (p. 742)



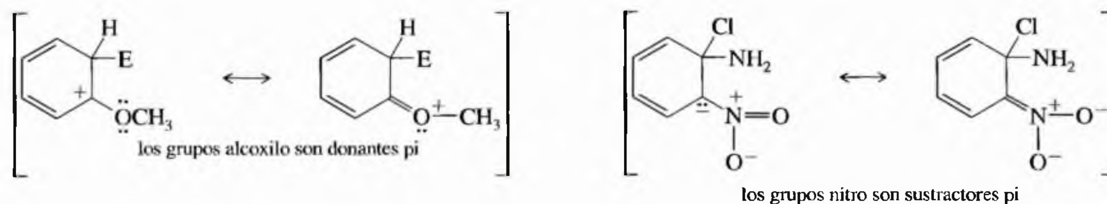
Bencino Intermedio reactivo de algunas sustituciones aromáticas nucleofílicas, el bencino resulta de eliminar dos átomos de hidrógeno vecinales al benceno. Se puede representar con un triple enlace altamente tensionado en el anillo de seis miembros. (p. 752)



Complejo sigma Intermedio en una sustitución aromática electrofílica o nucleofílica con un enlace sigma entre el electrófilo o el nucleófilo, y el anillo aromático inicial. El complejo sigma soporta una carga positiva deslocalizada en la sustitución electrofílica aromática y una carga negativa deslocalizada en la sustitución nucleofílica aromática. (p. 722)
Estabilización por inducción Estabilización de un reactivo intermedio por donación o sustracción de densidad electrónica a través de enlaces sigma. (p. 730)
Estabilización por resonancia Estabilización de un intermedio reactivo mediante la donación o sustracción de densidad electrónica a través de enlaces pi.

Donadores por resonancia (pi-donadores): grupos capaces de ceder electrones a través de formas de resonancia en las que están implicados enlaces pi. (p. 731)

Sustractores por resonancia (pi-sustractores): grupos capaces de sustraer densidad electrónica a través de formas de resonancia en las que están implicados enlaces pi. (p. 734)



los grupos nitro son sustractores pi

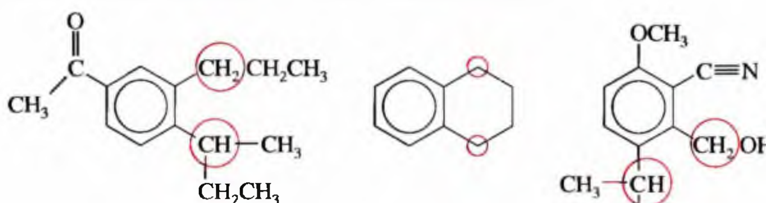
Grupo acilo (R—C(=O)—) Grupo carbonilo enlazado a un grupo alquilo. (p. 746)

Cloruro de acilo (cloruro de ácido): grupo acilo enlazado a un átomo de cloro, RCOCl.

Grupo activante Sustituyente que hace más reactivo al anillo aromático (generalmente en la sustitución electrofílica aromática) que el benceno sin sustituir. (p. 728)
Grupo desactivante Sustituyente que hace que el anillo aromático sea menos reactivo (generalmente respecto a la sustitución electrofílica aromática) que el benceno. (p. 734)
Ión acilio ($R—C{\equiv}O^+$) Fragmento de un grupo acilo con una carga positiva. (p. 747)
Ión halonio Cualquier ión cargado positivamente que tiene la carga positiva (o parcialmente positiva) en el átomo de un halógeno. Normalmente la carga positiva está deslocalizada hacia el halógeno mediante resonancia. (Ejemplos: ión cloronio, ión bromonio, etc.) (p. 738)
Ión nitronio Ión NO_2^+ o $O{=}\overset{+}{N}{=}O$. (p. 726)
***Meta*-director (*meta*-orientador)** Sustituyente que desactiva principalmente las posiciones *orto* y *para*, haciendo que la posición *meta* sea la menos desactivada y, por tanto, la más reactiva. (p. 734)
Nitración Sustitución de un átomo de hidrógeno por un grupo nitro, $—NO_2$. (p. 726)

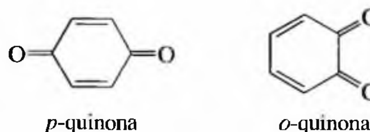
***Orto, para*-director** Sustituyente que activa principalmente las posiciones *orto* y *para* en el ataque a un electrófilo. (p. 728)

Posición bencílica Átomo de carbono de un grupo alquilo que está directamente enlazado a un anillo bencénico. Posición α respecto al anillo de benceno. (p. 758)

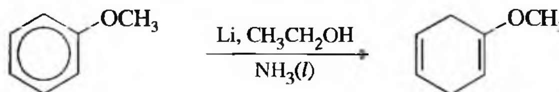


(Las posiciones bencílicas están rodeadas por una circunferencia roja.)

Quinona Derivado de una ciclohexadien-diona. Las quinonas más frecuentes son las 1,4-quinonas (*para*-quinonas); las 1,2-quinonas (*orto*-quinonas), poco estables y poco frecuentes. (p. 762)



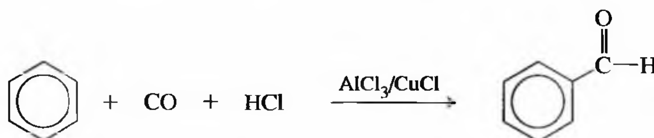
Reducción de Birch Reducción parcial del anillo de benceno utilizando sodio o litio en amoniaco líquido y un alcohol. Los productos generalmente son 1,4-ciclohexadienos. (p. 755)



Reducción de Clemmensen Reducción de un grupo carbonilo a un grupo metileno utilizando zinc amalgamado, Zn(Hg), en ácido clorhídrico diluido. (p. 749)

Amalgama: aleación de un metal con mercurio.

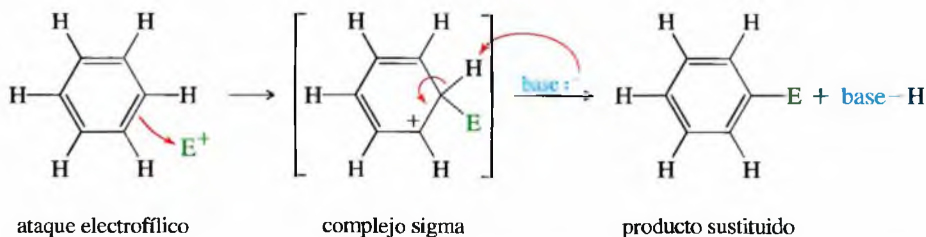
Síntesis de Gatterman-Koch Síntesis de benzaldehídos tratando un derivado del benceno con CO y HCl, utilizando $AlCl_3/CuCl$ como catalizador. (p. 749)



Sulfonación Sustitución de un átomo de hidrógeno por un grupo sulfónico, $—SO_3H$. (p. 726)

Desulfonación: sustitución del grupo $-SO_3H$ por un hidrógeno. En los derivados del benceno, la desulfonación se realiza calentando con agua o con vapor de agua. (p. 727)

Sustitución electrofílica aromática (S_EAr) Sustitución de un hidrógeno de un anillo aromático por un electrófilo fuerte. (p. 722)



Sustitución nucleofílica aromática (S_NAr) Sustitución de un grupo saliente por un nucleófilo fuerte en un anillo aromático desactivado. (p. 750)

Pautas esenciales para resolver los problemas del Capítulo 17

1. Predecir los productos y proponer mecanismos para las sustituciones electrofílicas aromáticas comunes: halogenación, nitración, sulfonación, alquilación y acilación de Friedel-Crafts.
2. Representar las estructuras de resonancia de los complejos sigma que se forman debido al ataque electrofílico en anillos aromáticos sustituidos. Explicar qué sustituyentes son activantes y cuáles desactivantes, e indicar por qué son *orto, para*-directores o *meta*-orientadores.
3. Predecir las posiciones de la sustitución aromática electrofílica en las moléculas que contienen sustituyentes en uno o más anillos aromáticos.
4. Diseñar la síntesis que utilice la influencia de los sustituyentes para generar los isómeros correctos de los compuestos aromáticos polisustituidos.
5. Determinar qué sustituciones aromáticas nucleofílicas son las apropiadas y proponer mecanismos del tipo adición-eliminación y del tipo bencino.
6. Predecir los productos de la reducción de Birch, hidrogenación y cloración de los compuestos aromáticos, y utilizar estas reacciones en las síntesis.
7. Explicar cómo están afectadas las reacciones de las cadenas laterales por la presencia del anillo aromático, predecir los productos de las reacciones de las cadenas laterales y utilizar estas reacciones en las síntesis.
8. Predecir los productos de oxidación y sustitución de los fenoles, y utilizar estas reacciones en las síntesis.

Problemas

17.43 Defina cada uno de los siguientes términos y ponga un ejemplo:
(a) grupo activante **(b)** grupo desactivante **(c)** complejo sigma
(d) sulfonación **(e)** desulfonación **(f)** nitración
(g) *orto, para*-director **(h)** *meta*-director **(i)** estabilización por resonancia
(j) acilación de Friedel-Crafts **(k)** alquilación de Friedel-Crafts **(l)** reducción de Clemmensen
(m) síntesis de Gatterman-Koch **(n)** mecanismo vía bencino **(o)** reducción de Birch
(p) quinona **(q)** posición bencílica

17.44 Prediga los productos mayoritarios que se forman cuando el benceno reacciona con los siguientes reactivos:
(a) bromuro de *terc*-butilo, $AlCl_3$ **(b)** 1-clorobutano, $AlCl_3$
(c) alcohol isobutílico + BF_3 **(d)** bromo + un clavo de hierro
(e) isobutileno + HF **(f)** ácido sulfúrico fumante
(g) 1,2-dicloroetano + $AlCl_3$ **(h)** cloruro de benzoilo + $AlCl_3$
(i) yodo + HNO_3 **(j)** ácido nítrico + ácido sulfúrico
(k) monóxido de carbono, HCl y $AlCl_3/CuCl$ **(l)** 1-cloro-2,2-dimetilpropano + $AlCl_3$

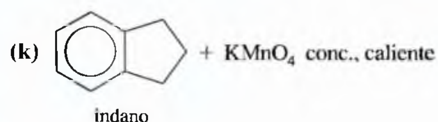
17.45 Prediga los productos mayoritarios que se forman cuando el isopropilbenceno reacciona con los siguientes reactivos:
(a) 1 equivalente de Br_2 y luz **(b)** Br_2 y $FeBr_3$ **(c)** 3-fenil-1-propanol
(d) $KMnO_4$ conc., caliente **(e)** cloruro de acetilo y $AlCl_3$ **(f)** cloruro de *n*-propilo y $AlCl_3$

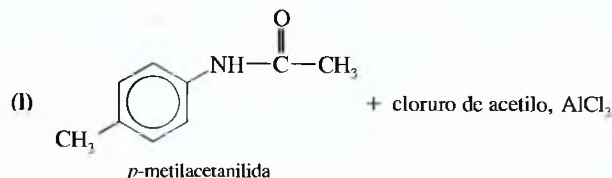
17.46 Explique cómo sintetizaría los siguientes compuestos, con benceno o tolueno como sustancia de partida y cualquier reactivo acíclico que sea necesario:
(a) 1-fenil-1-bromobutano **(b)** 1-fenil-1-metoxibutano **(c)** 3-fenil-1-propanol
(d) etoxibenceno **(e)** 1,2-dicloro-4-nitrobenceno **(f)** 1-fenil-2-propanol
(g) ácido 3,4-dibromobenzoico

17.47 Prediga los productos mayoritarios de las siguientes reacciones:
(a) 2,4-dinitroclorobenceno + $NaOCH_3$ **(b)** isopropoxibenceno + cloruro de *terc*-butilo + $AlCl_3$
(c) nitrobenceno + ácido sulfúrico fumante **(d)** nitrobenceno + cloruro de acetilo + $AlCl_3$
(e) *p*-metilanisol + cloruro de acetilo + $AlCl_3$ **(f)** *p*-metilanisol + Br_2, luz
(g) 1,2-dicloro-4-nitrobenceno + $NaNH_2$ **(h)** $Ph-C(=O)-NHPh + CH_3CH_2-C(=O)-Cl, AlCl_3$

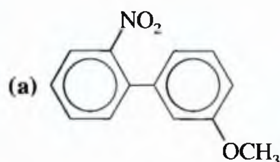
(i) ácido *p*-etilbencenosulfónico + HNO_3, H_2SO_4

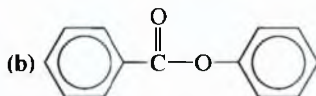
(j) ácido *p*-etilbencenosulfónico + vapor de agua

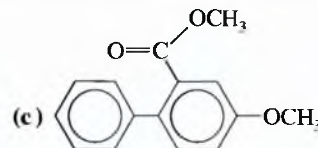
(k) 

(l) 

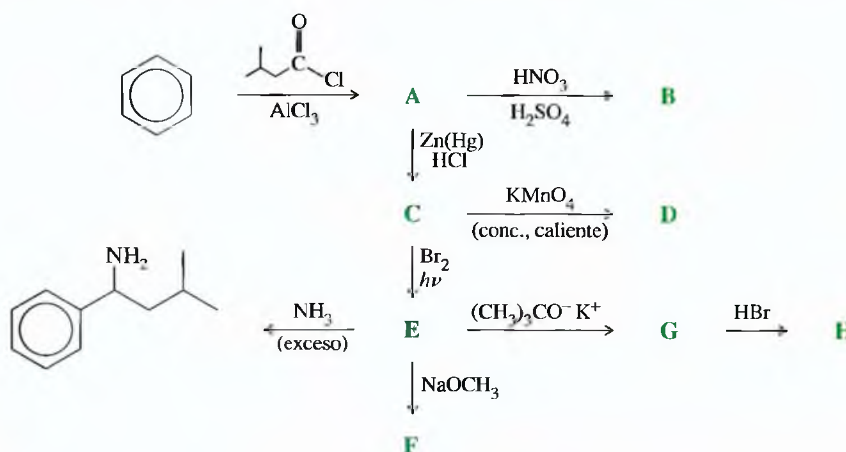
17.48 Prediga los productos mayoritarios de la bromación de los siguientes compuestos, utilizando Br_2 y $FeBr_3$ en la oscuridad:

(a) 

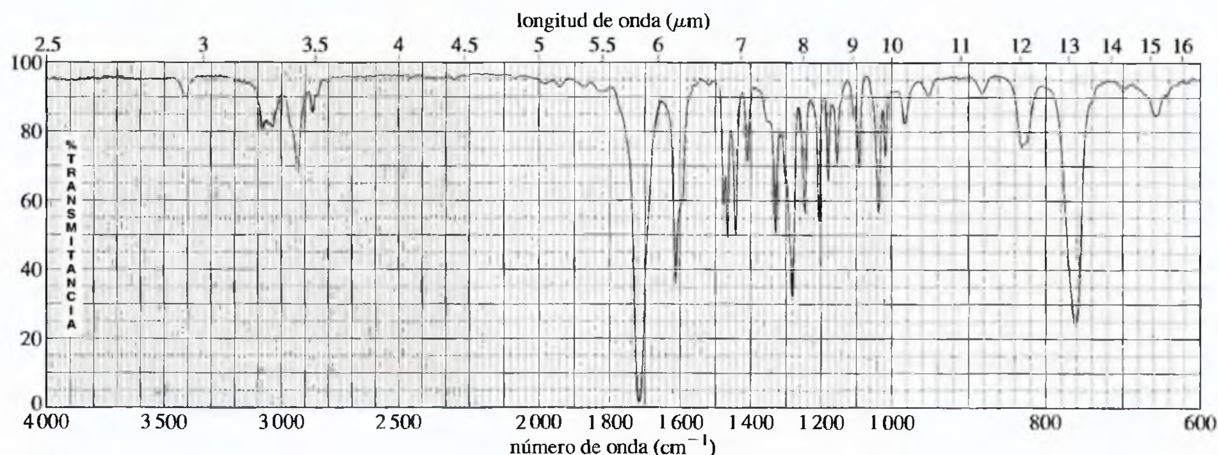
(b) 

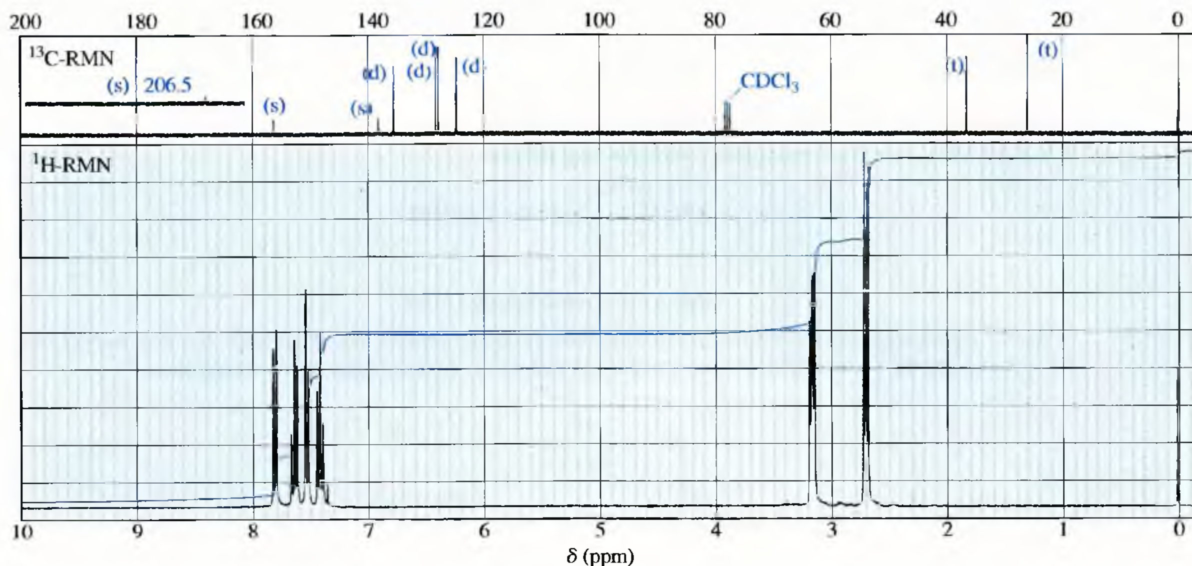
(c) 

17.49 Represente las estructuras de los compuestos, desde **A** hasta **H**, de la siguiente serie de reacciones:

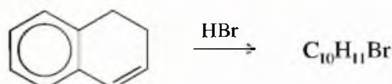


17.50 Un estudiante añadió ácido 3-fenilpropanoico ($PhCH_2CH_2COOH$) a una sal fundida, formada por una mezcla de NaCl y $AlCl_3$ en la proporción 1 : 1, a 170°C. Después de cinco minutos, añadió la mezcla fundida sobre agua y la extrajo con diclorometano. La evaporación del diclorometano dio lugar a un 96% de rendimiento del producto cuyo espectro se representa a continuación. El espectro de masas del producto mostraba un ión molecular a m/z = 132. ¿De qué producto se trata?





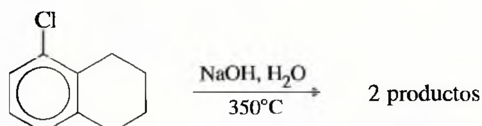
17.51 El compuesto representado a continuación reacciona con HBr y se obtiene un producto de fórmula molecular $C_{10}H_{11}Br$.



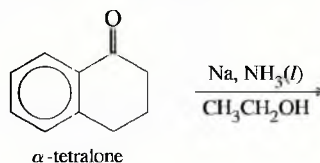
(a) Proponga un mecanismo para esta reacción y prediga la estructura del producto. Represente la estabilización del intermedio mediante formas de resonancia.

(b) Cuando esta reacción se produce en presencia de un iniciador radicalario, el producto es un isómero diferente de fórmula $C_{10}H_{11}Br$. Proponga una estructura para este segundo producto y un mecanismo que conduzca a su formación.

17.52 El siguiente compuesto reacciona con una solución de NaOH concentrada y caliente (en un tubo sellado) para dar lugar a una mezcla de dos productos. Proponga estructuras para estos productos y el mecanismo que conduzca a su formación.

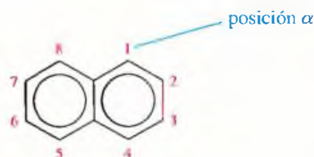


17.53 La α-tetralona experimenta la reducción de Birch para dar lugar a un solo producto con un buen rendimiento. Prediga la estructura del producto y proponga un mecanismo para su formación.



α-tetralone

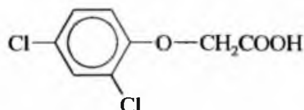
17.54 La sustitución electrofílica aromática generalmente transcurre en la posición 1 del naftaleno, también denominada posición α. Prediga los productos mayoritarios de las reacciones del naftaleno con los siguientes reactivos:



(a) HNO_3, H_2SO_4
(b) Br_2, $FeBr_3$
(c) CH_3CH_2COCl, $AlCl_3$
(d) isobutileno y HF
(e) ciclohexanol y BF_3
(f) ácido sulfúrico fumante

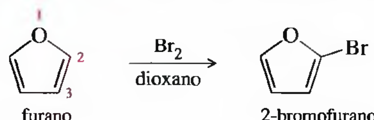
17.55 El trifenilmetanol es insoluble en agua, pero cuando se trata con ácido sufúrico concentrado, se obtiene una solución amarilla brillante. Cuando esta solución amarilla se diluye en agua, el color desaparece y reaparece un precipitado de trifenilmetanol. Sugiera una estructura para la especie de color amarillo brillante y explique este comportamiento.

17.56 El herbicida selectivo que se utiliza con más frecuencia para matar las malas hierbas de hojas ancha es el ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D). Explique cómo sintetizaría el 2,4-D a partir del benceno, el ácido cloroacético ($ClCH_2COOH$), y los reactivos y disolventes que sean precisos.



ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D)

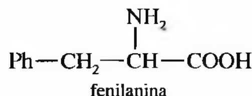
17.57 El furano experimenta sustitución electrofílica aromática con más rapidez que el benceno; son suficientes reactivos y condiciones suaves. Por ejemplo, el furano reacciona con bromo para dar lugar a 2-bromofurano.



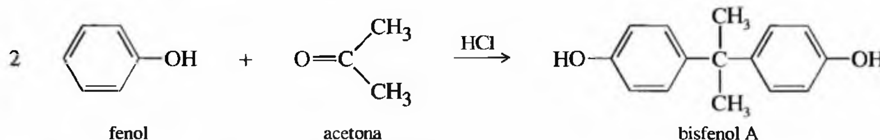
(a) Proponga mecanismos para la bromación del furano en la posición 2 y en la posición 3. Represente las estructuras de resonancia de cada complejo sigma y compare sus estabilidades.

(b) Explique por qué el furano experimenta bromación (y otras sustituciones aromáticas electrofílicas) principalmente en la posición 2.

17.58 En la Sección 17.12A, se vio que el reactivo de Sanger, 2,4-dinitrofluorobenceno, es un buen sustrato para la sustitución aromática nucleofílica. Represente el producto y proponga un mecanismo para la reacción del reactivo de Sanger con el aminoácido fenilalanina.



***17.59** El *bisfenol A* es un componente importante de muchos polímeros, incluyendo los policarbonatos, poliuretanos y las resinas epoxi. Se sintetiza a partir de fenol y acetona, utilizando HCl como catalizador. Proponga un mecanismo para esta reacción.



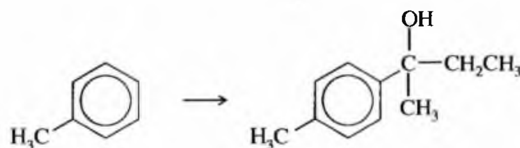
17.60 Al contrario que la mayoría de las sustituciones electrofílicas aromáticas, la sulfonación con frecuencia es reversible. (*véase* Sección 17.4). Cuando se sulfona una muestra de tolueno a 0°C y otra a 100°C, se observan las siguientes relaciones entre los productos de sustitución:

	Temperatura de reacción	
Isómero del producto	*0°C*	*100°C*
ácido *o*-toluenosulfónico	43%	13%
ácido *m*-toluenosulfónico	4%	8%
ácido *p*-toluenosulfónico	53%	79%

(a) Explique el cambio de la relación entre los productos cuando aumenta la temperatura.

(b) Prediga qué sucederá cuando la mezcla de los productos de la reacción a 0°C se caliente a 100°C.

17.61 Diseñe una síntesis del compuesto siguiente, utilizando tolueno como sustancia de partida y cualquier reactivo que sea necesario:



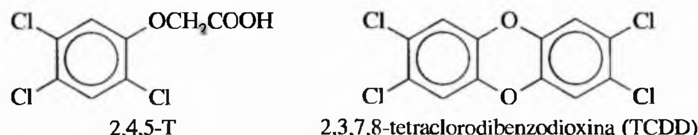
***17.62** Cuando se añade antraceno a la reacción de clorobenceno con NaOH concentrado a 350°C, se obtiene un aducto Diels-Alder de fórmula $C_{20}H_{14}$. El espectro de RMN de protón del producto presenta un singlete de área 2 aproximadamente a 3 ppm y un singulete ancho de área 12 alrededor de 7 ppm. Proponga una estructura para el producto y explique por qué uno de los anillos aromáticos del antraceno reacciona como un dieno.

***17.63** En el Capítulo 14, se vio que el Agente Naranja contiene ácido (2,4,5-triclorofenoxi)acético, denominado 2,4,5-T. Este compuesto se sintetiza mediante la reacción parcial del 1,2,4,5-tetraclorobenceno con hidróxido de sodio, seguida de la reacción con cloroacetato de sodio, $ClCH_2CO_2Na$.

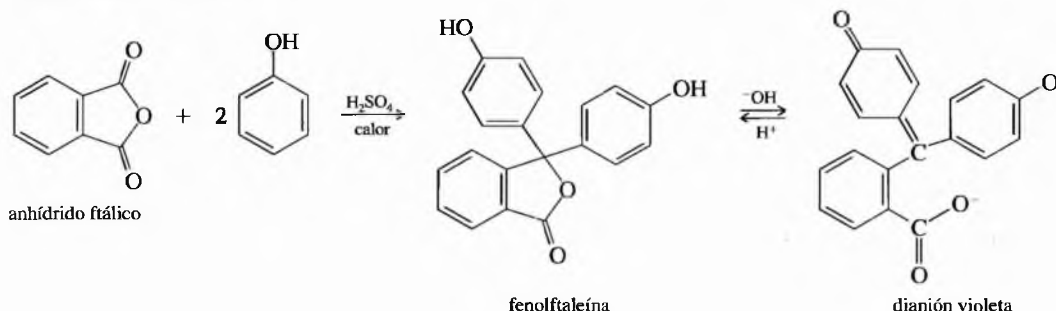
(a) Represente las estructuras de estos compuestos y escriba las ecuaciones para estas reacciones.

(b) Una de las impurezas del Agente Naranja que se utilizaba en Vietnam era el 2,3,7,8-tetraclorodibenzodioxina (2,3,7,8-TCDD), que con frecuencia se denomina, incorrectamente, «dioxina». Proponga un mecanismo para explicar cómo se forma la 2,3,7,8-TCDD en la síntesis del 2,4,5-T.

(c) Explique cómo se podría eliminar la contaminación por la TCDD, después de la primera etapa o bien al final de la síntesis.



***17.64** La fenolftaleína, utilizada como laxante, es también un indicador ácido-base, incolora en medio ácido y de color violeta en medio básico. La fenolftaleína se sintetiza mediante la reacción, catalizada por un ácido, de anhídrido ftálico y 2 equivalentes de fenol.

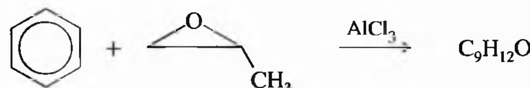


(a) Proponga un mecanismo para la síntesis de la fenolftaleína

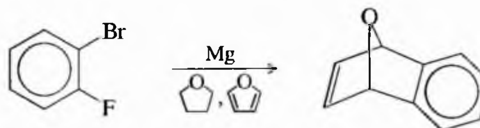
(b) Proponga un mecanismo para la conversión de fenolftaleína al dianión violeta en medio básico.

(c) Utilice estructuras de resonancia para explicar por qué los dos átomos de oxígeno fenólicos son equivalentes (cada uno de ellos con la mitad de la carga negativa) en el dianión violeta de la fenolftaleína.

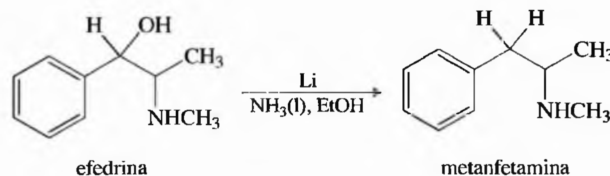
***17.65** El benceno reacciona con óxido de propileno en presencia de cloruro de aluminio para dar lugar a un alcohol de fórmula $C_9H_{12}O$. Proponga un mecanismo para esta reacción y prediga la estructura del producto. (*Sugerencia*: considere cómo se abren generalmente los epóxidos en condiciones ácidas.)



***17.66** Un estudiante intentó obtener bromuro de *o*-fluorofenilmagnesio añadiendo magnesio a una solución etérea de *o*-fluorobromobenceno. Después de obtener unos resultados extraños, repitió la reacción utilizando como disolvente tetrahidrofurano que contenía una pequeña cantidad de furano. A partir de esta reacción, aisló, con un rendimiento aceptable, el compuesto que se representa a continuación. Proponga un mecanismo para su formación.

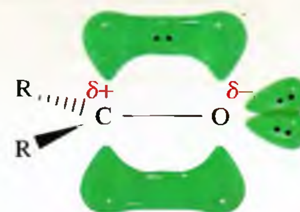


***17.67** Una síntesis frecuente, pero ilícita, de metanfetamina, consiste en una variación de la reducción de Birch. Se añade una solución alcohólica de efedrina a amoniaco líquido, seguido de litio metálico troceado. La reducción de Birch generalmente reduce los anillos aromáticos (Sección 17.13C), pero en este caso elimina el grupo hidroxilo de la efedrina y se forma metanfetamina. Proponga un mecanismo, similar al de la reducción de Birch, para explicar el transcurso de esta reacción.



CAPÍTULO 18

Cetonas y aldehídos

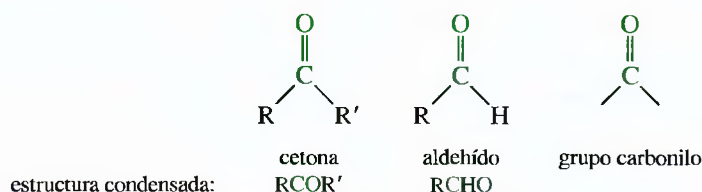


18.1 Compuestos carbonílicos

Los compuestos que contienen el **grupo carbonilo** (C=O) se estudiarán detalladamente, ya que son sumamente importantes en química orgánica, bioquímica y biología. En la Tabla 18.1 se recogen algunos de los compuestos carbonílicos.

Hay compuestos carbonílicos por todas partes. Además de utilizarse como reactivos y disolventes, forman parte de tejidos, saborizantes, plásticos y medicamentos. Dentro de los compuestos carbonílicos también se incluyen las proteínas, carbohidratos y los ácidos nucleicos, constituyentes de las plantas y animales. En los capítulos siguientes se estudiarán las propiedades y las reacciones de los compuestos carbonílicos simples. En los Capítulos 23 y 24 se aplicará la química de los carbonilos a los carbohidratos, ácidos nucleicos y proteínas.

Los compuestos carbonílicos más simples son las cetonas y los aldehídos. Las **cetonas** tienen dos grupos alquilo (o arilo) enlazados al átomo de carbono carbonílico. Los **aldehídos** tienen un grupo alquilo (o arilo) y un átomo de hidrógeno enlazado al átomo de carbono carbonílico.



Cetona: dos grupos alquilo enlazados al grupo carbonilo.
Aldehído: un grupo alquilo y un hidrógeno enlazados al grupo carbonilo.

Las cetonas y los aldehídos son similares en estructura y tienen propiedades parecidas; sin embargo tienen algunas diferencias en su reactividad, especialmente con los oxidantes y con los nucleófilos. En la mayoría de los casos, los aldehídos son más reactivos que las cetonas, por razones que se discutirán más adelante.

TABLA 18.1 Algunas clases comunes de compuestos carbonílicos

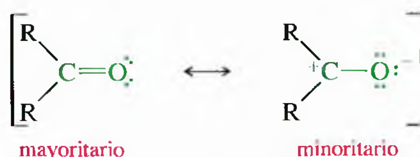
Clase	Fórmula general	Clase	Fórmula general
cetonas	R—C(=O)—R′	aldehídos	R—C(=O)—H
ácidos carboxílicos	R—C(=O)—OH	cloruros de ácido	R—C(=O)—Cl
ésteres	R—C(=O)—O—R′	amidas	R—C(=O)—NH_2

18.2 Estructura del grupo carbonilo

El átomo de carbono del grupo carbonílico tiene hibridación sp^2 y está enlazado a otros tres átomos mediante enlaces sigma coplanares separados 120° unos de otros. El orbital sin hibridar *p* se solapa con un orbital *p* del oxígeno para formar un enlace pi. El doble enlace entre el carbono y el oxígeno es similar al doble enlace C═C en un alqueno, excepto en que el doble enlace carbonilo es más corto, más fuerte y está polarizado.

	Longitud	*Energía*
cetona, enlace C═O	1.23 Å	178 kcal/mol (745 kJ/mol)
alqueno, enlace C═C	1.34 Å	146 kcal/mol (611 kJ/mol)

El doble enlace del grupo carbonilo tiene mayor momento dipolar debido a que el oxígeno es más electronegativo que el carbono y los electrones enlazantes no están igualmente compartidos. Los electrones pi son más retenidos por el oxígeno que por el carbono, dando lugar a cetonas y aldehídos con mayores momentos dipolares que la mayoría de los haluros de alquilo y éteres. Se pueden utilizar formas de resonancia para simbolizar esta distribución desigual de los electrones pi.



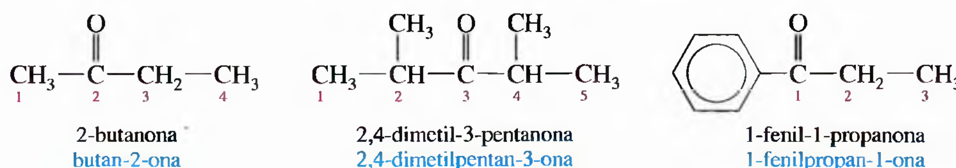
La primera forma de resonancia es más importante, ya que tiene más enlaces y menos separación de cargas. La contribución de la segunda estructura es evidente, debido a los grandes momentos dipolares de las cetonas y aldehídos, tal como se muestra a continuación.

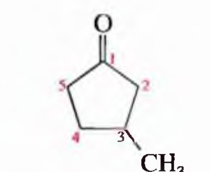


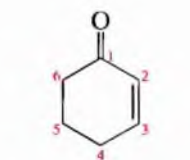
Esta polarización del grupo carbonilo contribuye a la reactividad de las cetonas y aldehídos: el átomo de carbono polarizado positivamente actúa como un electrófilo (ácido de Lewis) y el átomo de oxígeno, polarizado negativamente, actúa como un nucleófilo (base de Lewis).

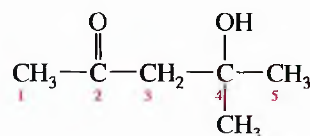
18.3 Nomenclatura de cetonas y aldehídos

Nomenclatura IUPAC La nomenclatura sistemática de las cetonas se obtiene sustituyendo la terminación *-o* del alcano por *-ona*. La palabra «alcano» se transforma en «alcanona». En las cetonas de cadena abierta, se numera la cadena más larga en la que está incluido el grupo carbonilo, comenzando por el extremo que está más próximo al grupo carbonilo, y se indica la posición del grupo carbonilo mediante un número. En las cetonas cíclicas, al átomo de carbono carbonílico se le asigna el número 1.

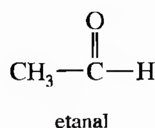


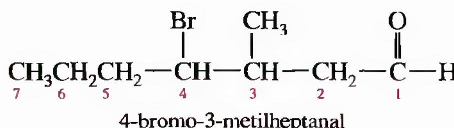

3-metilciclopentanona

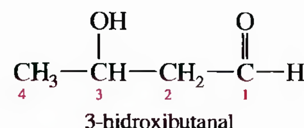

2-ciclohexenona
ciclohex-2-en-1-ona


4-hidroxi-4-metil-2-pentanona
4-hidroxi-4-metilpentan-2-ona

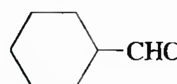
La nomenclatura sistemática de los aldehídos se obtiene sustituyendo la terminación *-o* del alcano por *-al*. El carbono del grupo aldehído se encuentra en el extremo de la cadena, por lo que se le da el número 1. Si el grupo aldehído está enlazado a unidades largas (generalmente anillos), se utiliza el sufijo *-carbaldehído*.

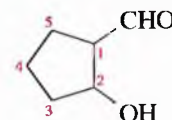

etanal


4-bromo-3-metilheptanal

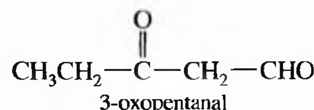

3-hidroxibutanal

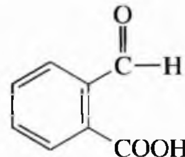

2-pentenal
pent-2-enal

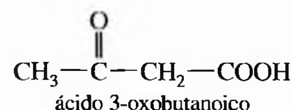

ciclohexanocarbaldehído


2-hidroxiciclopentano-1-carbaldehído

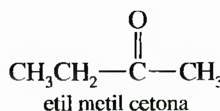
El grupo cetona o aldehído también se puede nombrar como sustituyente en las moléculas que tengan otro grupo funcional más importante. El grupo carbonilo de una cetona se designa con el prefijo *oxo-* y el grupo —CHO se denomina como un grupo *formilo*. Los ácidos carboxílicos con frecuencia suelen contener grupos cetona o aldehído que se nombran como sustituyentes.

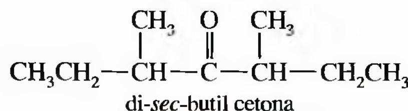

3-oxopentanal

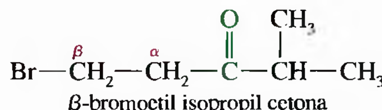

2-formilbenzoico

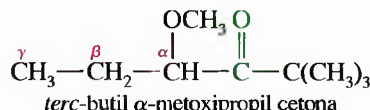

ácido 3-oxobutanoico

Nombres comunes Igual que otras clases de compuestos, a las cetonas y aldehídos también se les suele nombrar utilizando nombres comunes, en lugar de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Los nombres comunes de las cetonas se obtienen nombrando los dos grupos alquilo que van enlazados al grupo carbonilo y añadiendo la palabra cetona. Los sustituyentes se localizan utilizando letras griegas, comenzando por el carbono que está *más próximo* al grupo carbonilo.

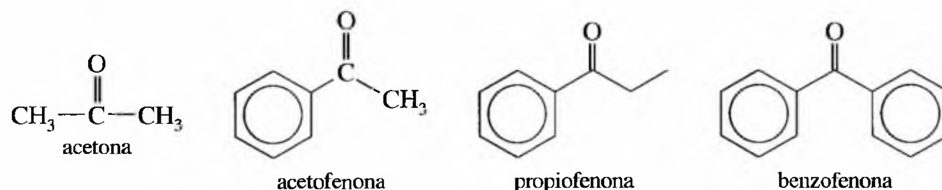

etil metil cetona


di-*sec*-butil cetona


β-bromoetil isopropil cetona


terc-butil α-metoxipropil cetona

Algunas cetonas tienen nombres comunes históricos. A la dimetil cetona se la denomina *acetona* y en las alquil fenil cetonas generalmente se nombra el grupo acilo seguido del sufijo *-fenona*.



Los nombres comunes de los aldehídos derivan de los nombres comunes de los ácidos carboxílicos (Tabla 18.2). Estos nombres generalmente utilizan el término latino o griego de la fuente original del ácido o del aldehído.

Con los nombres comunes de los aldehídos se utilizan letras griegas para indicar las localizaciones de los sustituyentes. La primera letra (α) corresponde al átomo de carbono *más próximo* al grupo carbonilo.

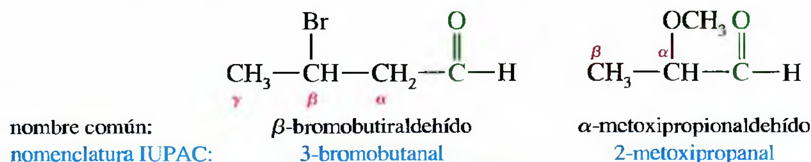
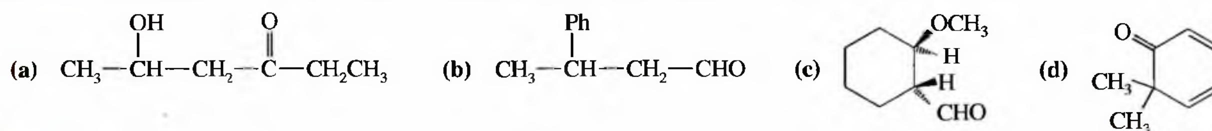


TABLA 18.2 Nombres comunes de los aldehídos

Ácido carboxílico	Derivación	Aldehído
$H-C(=O)-OH$ ácido fórmico	*formica*, «hormiga»	$H-C(=O)-H$ formaldehído (metanal)
$CH_3-C(=O)-OH$ ácido acético	*acetum*, «vinagre»	$CH_3-C(=O)-H$ acetaldehído (etanal)
$CH_3-CH_2-C(=O)-OH$ ácido propiónico	*protos pion*, «primera grasa»	$CH_3-CH_2-C(=O)-H$ propionaldehído (propanal)
$CH_3-CH_2-CH_2-C(=O)-OH$ ácido butírico	*butyrum*, «mantequilla»	$CH_3-CH_2-CH_2-C(=O)-H$ butiraldehído (butanal)
$C_6H_5-C(=O)-OH$ ácido benzoico	componente de la *goma de benzoína*	$C_6H_5-C(=O)-H$ benzaldehído

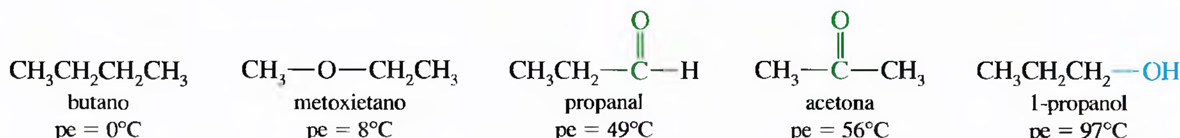
PROBLEMA 18.1

Nombre los siguientes compuestos, según las reglas de la IUPAC y, si es posible, diga el nombre común.



18.4 Propiedades físicas de cetonas y aldehídos

La polarización del grupo carbonilo genera atracciones dipolo-dipolo entre las moléculas de las cetonas y de los aldehídos, lo que hace que los puntos de ebullición sean más altos que los de los hidrocarburos y éteres de masas moleculares similares. Las cetonas y los aldehídos no tienen enlaces O—H o N—H, por lo que sus moléculas no forman enlaces de hidrógeno entre ellas y, por lo tanto, sus puntos de ebullición son más bajos que los de los alcoholes de masas moleculares similares. Los siguientes compuestos, de masas moleculares 58 o 60, se han dispuesto por orden creciente de sus puntos de ebullición. La cetona y el aldehído son más polares, y tienen puntos de ebullición más altos que el éter y el alcano, pero puntos de ebullición más bajos que los de los alcoholes, los cuales forman enlaces de hidrógeno.

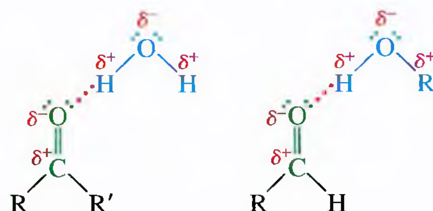


En la Tabla 18.3 se indica el punto de fusión, punto de ebullición, densidad y solubilidad en agua de algunas cetonas y aldehídos representativos.

A pesar de que las cetonas y los aldehídos no se unen mediante enlaces de hidrógeno entre sí, tienen pares de electrones solitarios, por lo que pueden actuar como aceptores de enlaces de hidrógeno con otros compuestos que posean enlaces O—H o N—H. Por ejemplo, el hidrógeno del grupo —OH del agua o de un alcohol puede formar un enlace de hidrógeno con los electrones no compartidos del átomo de oxígeno del grupo carbonilo.

TABLA 18.3 Propiedades físicas de algunas cetonas y aldehídos representativos

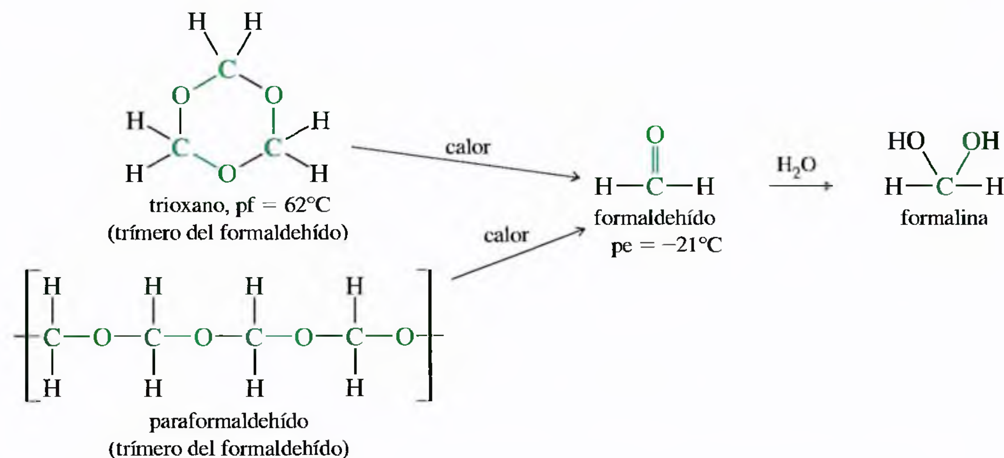
Nomenclatura IUPAC	Nombre común	Estructura	pf (°C)	pe (°C)	Densidad (g/cm³)	Solubilidad en H_2O (%)
		Cetonas				
2-propanona	acetona	CH_3COCH_3	−95	56	0.79	∞
2-butanona	etil metil cetona	$CH_3COCH_2CH_3$	−86	80	0.81	25.6
2-pentanona	metil *n*-propil cetona	$CH_3COCH_2CH_2CH_3$	−78	102	0.81	5.5
3-pentanona	dietilcetona	$CH_3CH_2COCH_2CH_3$	−41	101	0.81	4.8
2-hexanona		$CH_3CO(CH_2)_3CH_3$	−57	127	0.83	1.6
3-hexanona		$CH_3CH_2COCH_2CH_2CH_3$		124	0.82	
2-heptanona		$CH_3CO(CH_2)_4CH_3$	−36	151	0.81	1.4
3-heptanona		$CH_3CH_2CO(CH_2)_3CH_3$	−39	147	0.82	0.4
4-heptanona	di-*n*-propil cetona	$(CH_3CH_2CH_2)_2CO$	−34	144	0.82	
4-metil-3-penten-2-ona	óxido de mesitilo	$(CH_3)_2C{=}CHCOCH_3$	−59	131	0.86	
3-buten-2-ona	metil vinil cetona (MVC)	$CH_2{=}CHCOCH_3$	−6	80	0.86	
ciclohexanona			−16	157	0.94	15
acetofenona	fenil metil cetona	$C_6H_5COCH_3$	21	202	1.02	0.5
propiofenona	etil fenil cetona	$C_6H_5COCH_2CH_3$	21	218		
benzofenona	difenil cetona	$C_6H_5COC_6H_5$	48	305	1.08	
		Aldehídos				
metanal	formaldehído	$HCHO$ o CH_2O	−92	−21	0.82	55
etanal	acetaldehído	CH_3CHO	−123	21	0.78	∞
propanal	propionaldehído	CH_3CH_2CHO	−81	49	0.81	20
butanal	*n*-butiraldehído	$CH_3(CH_2)_2CHO$	−97	75	0.82	7.1
2-metilpropanal	isobutiraldehído	$(CH_3)_2CHCHO$	−66	61	0.79	11
pentanal	*n*-valeraldehído	$CH_3(CH_2)_3CHO$	−91	103	0.82	
3-metilbutanal	isovaleraldehído	$(CH_3)_2CHCH_2CHO$	−51	93	0.80	
hexanal	caproaldehído	$CH_3(CH_2)_4CHO$	−56	129	0.83	0.1
heptanal	*n*-heptaldehído	$CH_3(CH_2)_5CHO$	−45	155	0.85	0.02
propenal	acroleína	$CH_2{=}CH{-}CHO$	−88	53	0.84	30
2-butenal	crotonaldehído	$CH_3{-}CH{=}CH{-}CHO$	−77	104	0.86	18
benzaldehído		C_6H_5CHO	−56	179	1.05	0.3



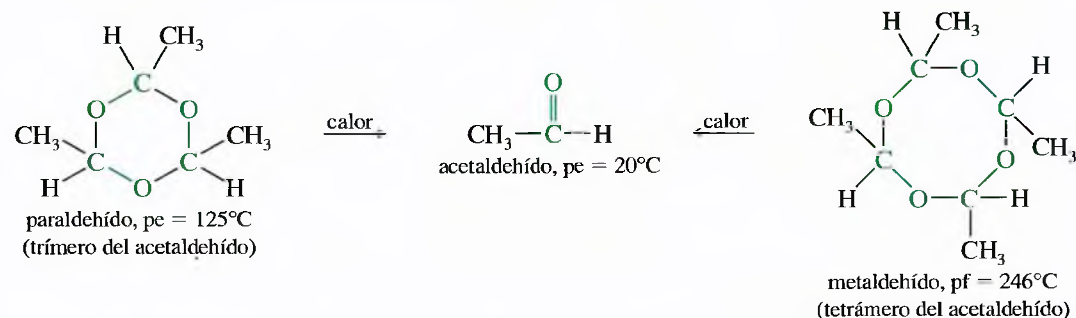
Debido a los enlaces de hidrógeno, las cetonas y los aldehídos son buenos disolventes de las sustancias hidroxílicas polares como los alcoholes. También son bastante solubles en agua. La Tabla 18.3 muestra que el acetaldehído y la acetona son miscibles (solubles en todas las proporciones) con agua. Las cetonas y los aldehídos con más de cuatro átomos de carbono son bastante solubles en agua. Estas propiedades de solubilidad son similares a las de los éteres y alcoholes, en los que también está implicado el enlace de hidrógeno con el agua.

El acetaldehído y formaldehído son los aldehídos más comunes. El formaldehído es gas a temperatura ambiente, por lo que con frecuencia se almacena en una solución acuosa al 40% denominada *formalina*. Cuando se necesita formaldehído anhidro, éste se puede generar por calentamiento de uno de sus derivados sólidos, generalmente *trioxano* o *paraformaldehído*. El trioxano es un *trímero* cíclico que contiene tres unidades de formaldehído. Estos derivados sólidos se forman espontáneamente cuando se añade una pequeña cantidad de catalizador ácido a formaldehído puro.

Un síntoma de diabetes es el olor afrutado característico de la acetona en el aliento de los pacientes. Como los diabéticos no pueden consumir hidratos de carbono, el organismo adquiere un estado que se conoce como cetosis, en el que se produce acetona y otros tipos de cetonas.



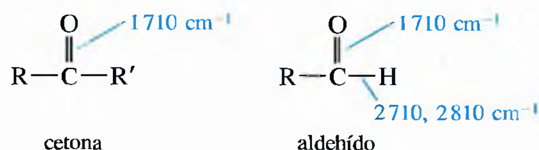
La temperatura de ebullición del acetaldehído es próxima a la temperatura ambiente, y se puede almacenar en forma líquida. El acetaldehído también se utiliza como trímero (*paraldehído*) y como tetrámero (*metaldehído*), formado a partir de acetaldehído con un catalizador ácido. El calentamiento de cualquiera de estos compuestos da lugar a acetaldehído anhidro. El paraldehído se utiliza en medicina como sedante, y el metaldehído se utiliza como cebo y veneno para las babosas y caracoles.



18.5 Espectroscopía de cetonas y aldehídos

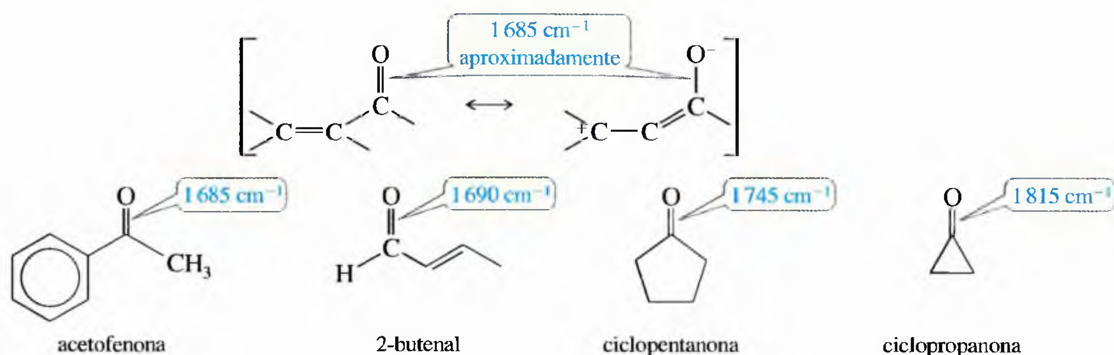
18.5A Espectro infrarrojo de las cetonas y los aldehídos

Las vibraciones de tensión del grupo carbonilo (C═O) de los aldehídos y las cetonas simples se producen a 1 710 cm^{-1}. Como el grupo carbonilo tiene un gran momento dipolar, estas absorciones son muy fuertes. Además de la absorción del grupo carbonilo, los aldehídos presentan un conjunto de dos absorciones de tensión C—H de baja frecuencia, entre 2 710 y 2 810 cm^{-1}.



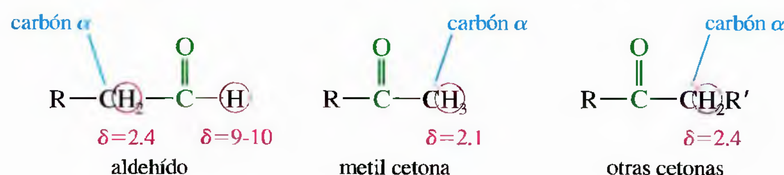
La Figura 12.11 (p. 506) compara el espectro de IR de una cetona simple y de un aldehído.

La conjugación disminuye las frecuencias de tensión de las cetonas y los aldehídos debido a que el carácter parcial pi enlazante del enlace sencillo entre los dobles enlaces conjugados disminuye la densidad electrónica del enlace pi carbonilo. La frecuencia de tensión de este enlace carbonilo disminuye aproximadamente hasta 1 685 cm^{-1}. La tensión de anillo tiene el efecto opuesto, aumentando la frecuencia de tensión del grupo carbonilo en las cetonas con anillos de tres, cuatro y cinco miembros.

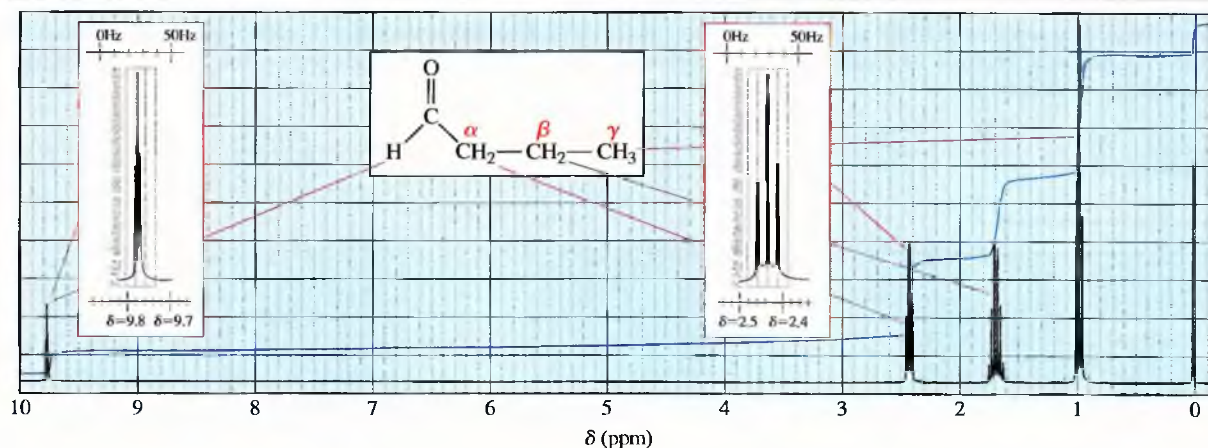


18.5B Espectro de RMN de protón de cetonas y aldehídos

Cuando se considera el espectro de RMN de protón de las cetonas y los aldehídos, principalmente interesan los protones enlazados al grupo carbonilo (protones aldehído) y los protones enlazados al átomo de carbono adyacente (átomo de carbono α). Los protones del grupo aldehído generalmente absorben a desplazamientos químicos entre $\delta = 9$ ppm y $\delta = 10$ ppm. La señal de los hidrógenos aldehídicos puede desdoblarse ($J = 1$ a 5 Hz) si hay protones en el átomo de carbono en α. Los protones en el átomo de carbono en α de una cetona o un aldehído generalmente absorben a desplazamientos químicos entre 2.1 y 2.4 ppm si en los alrededores no hay otros grupos sustractores de electrones. Las metil cetonas se caracterizan por un singulete aproximadamente a 2.1 ppm.



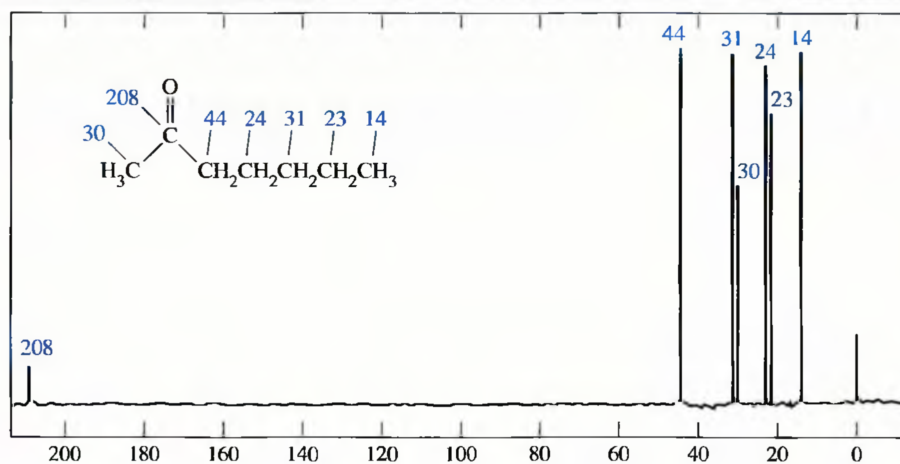
La Figura 18.1 muestra el espectro de RMN de protón del butanal. El protón del grupo aldehído aparece a 9.75 ppm, desdoblado por los protones del átomo de carbono en α con una constante de acoplamiento pequeña ($J = 1$ Hz). Los protones en α aparecen a 2.4 ppm, y los protones en β y en γ aparecen a campos magnéticos más altos, dado que están más alejados y por tanto sufren menos los efectos desapantallantes del grupo carbonilo.



▲ **Figura 18.1**
El espectro de RMN de protón del butanal (butiraldehído) presenta el protón del grupo aldehído a 9.8 ppm, como un triplete ($J = 1$ Hz) por acoplamiento con los dos protones en α. Los protones en α, β y γ aparecen a valores de δ (ppm) que decrecen al aumentar la distancia al grupo carbonilo.

18.5C Espectro de RMN de carbono de cetonas y aldehídos

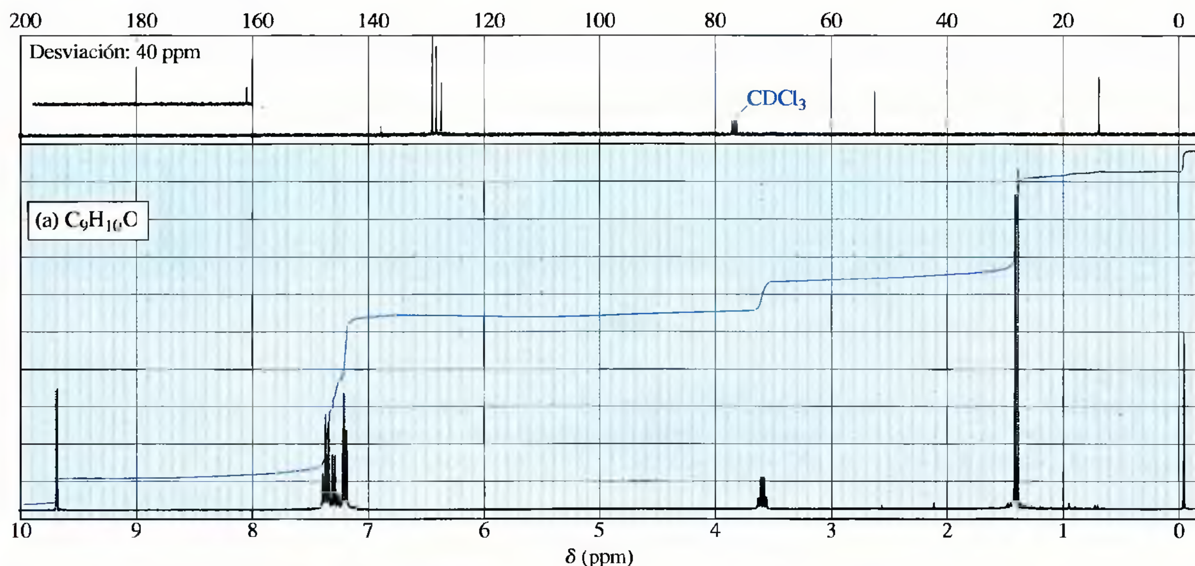
Los átomos de carbono carbonílicos tienen desplazamientos químicos de alrededor de 200 ppm en el espectro de RMN de carbono 13. Como no van enlazados a hidrógeno, los átomos de carbono carbonílicos de las cetonas generalmente dan lugar a absorciones débiles. Los átomos de carbono en α generalmente absorben a desplazamientos químicos entre 30 y 40 ppm. La Figura 18.2 muestra el espectro de RMN de carbono (totalmente desacoplado) de la 2-heptanona, en el que el carbono carbonílico absorbe a 208 ppm y los átomos de carbono en α absorben a 30 ppm (metilo) y 44 ppm (metileno).

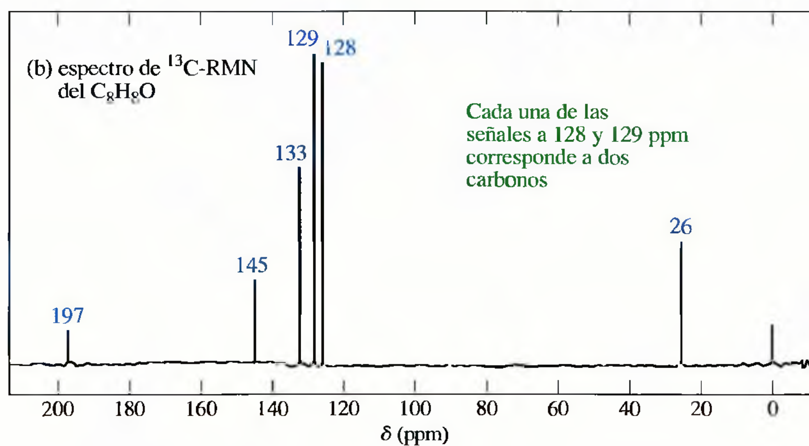


▲ **Figura 18.2**
Este espectro de RMN de carbono con desacoplamiento de espín de la 2-heptanona presenta el carbono carbonílico a 208 ppm, y los carbonos en α a 30 ppm (metilo) y 44 ppm (metileno).

PROBLEMA 18.2

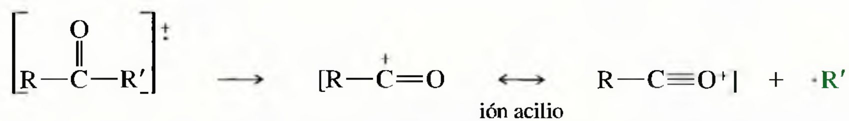
A continuación se da el espectro de RMN para dos compuestos, junto con las fórmulas moleculares. Cada compuesto es una cetona o un aldehído. En cada caso, explique las características del espectro que indican la presencia de una cetona o un aldehído, y proponga una estructura para el compuesto.



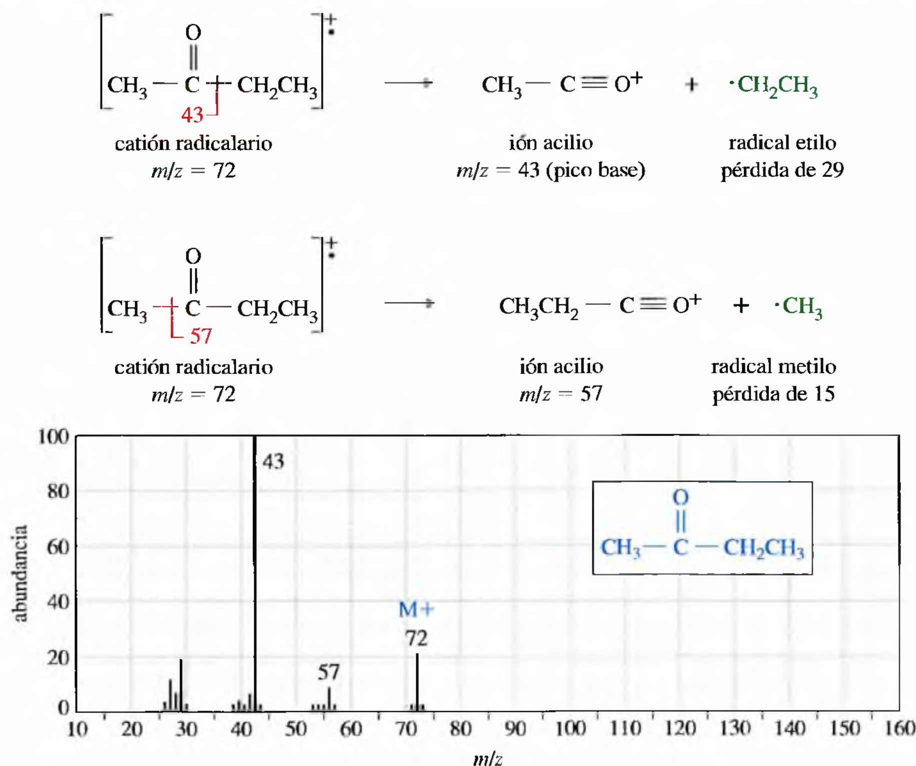


18.5D Espectro de masas de cetonas y aldehídos

En el espectrómetro de masas, una cetona o un aldehído pueden perder un grupo alquilo para dar lugar a un ión acilio estabilizado por resonancia, como el ión acilio que se utiliza como electrófilo en la acilación de Friedel-Crafts (Sección 17.11).



La Figura 18.3 muestra el espectro de masas de la etil metil cetona (2-butanona). El ión molecular es prominente a $m/z = 72$. El pico base a $m/z = 43$ corresponde a la



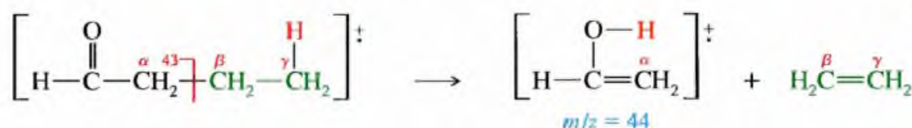
◀ **Figura 18.3**
El espectro de masas de la 2-butanona muestra un ión molecular prominente y un pico base correspondiente a la pérdida de un radical etilo para dar lugar a un ión acilio.

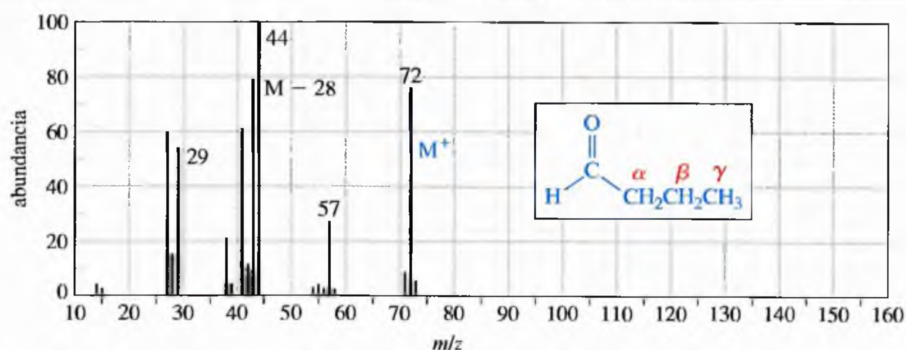
pérdida del grupo etilo. Como un radical metilo es menos estable que un radical etilo, el pico correspondiente a la pérdida del grupo metilo ($m/z = 57$) es mucho más débil que el pico base correspondiente a la pérdida del grupo etilo.

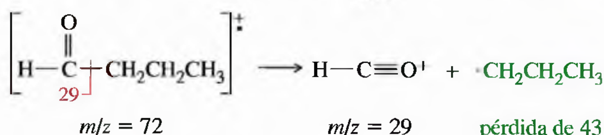
Reordenamiento de McLafferty de cetonas y aldehídos El espectro de masas del butiraldehído (Figura 18.4) muestra los picos esperados a $m/z = 72$ (ión molecular), $m/z = 57$ (pérdida de un grupo metilo) y $m/z = 29$ (pérdida de un grupo propilo). El pico a $m/z = 57$ corresponde a la ruptura entre los carbonos β y γ, para dar lugar a un carbocatión estabilizado por resonancia. Esta fragmentación también es frecuente en los compuestos carbonílicos, lo mismo que los picos con números impares que resultan de la pérdida de un radical.

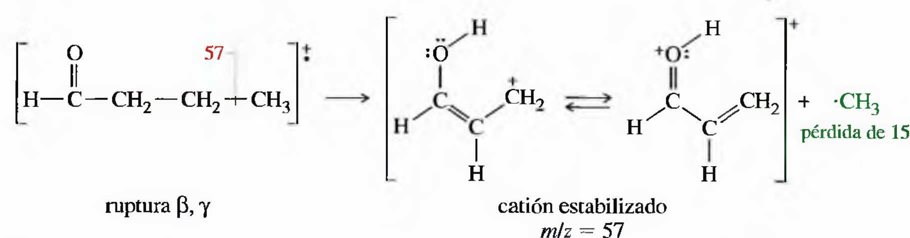
El pico base a $m/z = 44$ es debido a la pérdida de un fragmento de masa 28. La pérdida de un fragmento con un número de masa par corresponde a la pérdida de una molécula neutra, estable (como por ejemplo la pérdida de agua, con masa 18, de un alcohol). Un fragmento de masa 28 corresponde a una molécula de etileno (C_2H_4). Este fragmento se pierde a través de un proceso denominado **reordenamiento de McLafferty** e implica la transferencia intramolecular cíclica de un átomo de hidrógeno desde un carbono en posición γ (gamma) con respecto al oxígeno carbonílico (Figura 18.5).

El reordenamiento de McLafferty es una fragmentación característica de cetonas y aldehídos que tienen hidrógenos en γ; es equivalente a la ruptura entre los átomos de carbono en α y β, más una unidad de masa debida al hidrógeno que es transferido.



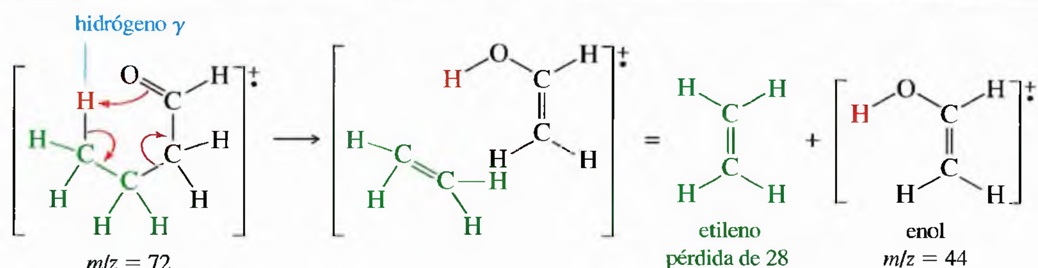




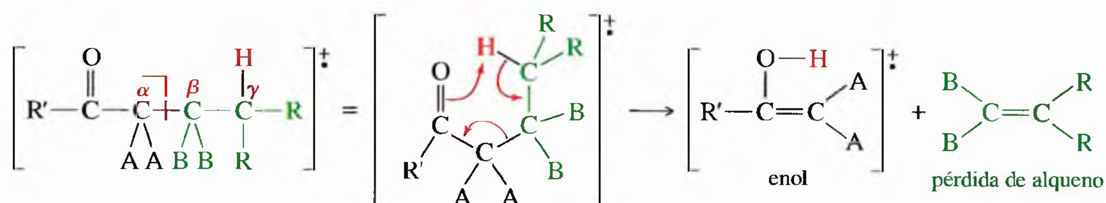




▶ **Figura 18.4**
El espectro de masas del butiraldehído muestra los iones esperados de masas 72, 57 y 29. El pico base a m/z=44 se debe a la pérdida de etileno vía reordenamiento de McLafferty.



(Reordenamiento de McLafferty del butiraldehído.)



(Reordenamiento de McLafferty de una cetona o un aldehído, genéricos.)

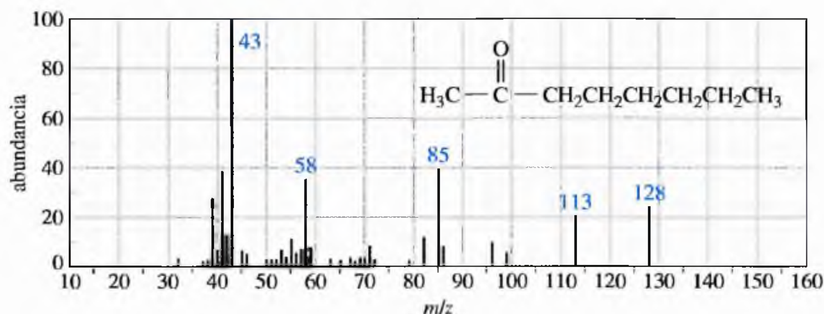
▲ **Figura 18.5**
Mecanismo del reordenamiento de McLafferty. Este reordenamiento puede ser concertado, como se muestra aquí, o bien puede transferirse primero el hidrógeno γ y después producirse la fragmentación.

PROBLEMA 18.3

¿Por qué no se observan fragmentos resultantes del reordenamiento de McLafferty en el espectro de la 2-butanona (Figura 18.3)?

PROBLEMA 18.4

Usa ecuaciones para mostrar la fragmentación que conduce a cada uno de los picos numerados del espectro de masas de la 2-octanona.

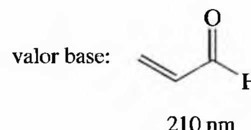


18.5E Espectro ultravioleta de cetonas y aldehídos

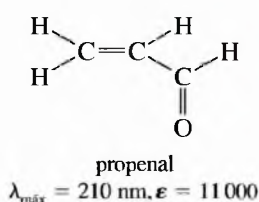
Transición $\pi \rightarrow \pi^*$ Las absorciones más fuertes en el espectro ultravioleta de los aldehídos y las cetonas son las debidas a las transiciones electrónicas $\pi \rightarrow \pi^*$. Al igual que en los alquenos, estas absorciones son observables ($\lambda_{máx} > 200$ nm) sólo si el doble enlace carbonílico está conjugado con otro doble enlace. El sistema carbonílico conjugado más simple es el propenal (representado a continuación). La transición $\pi \rightarrow \pi^*$ del propenal se produce a $\lambda_{máx}$ de 210 nm ($\varepsilon = 11\,000$). La sustitución alquílica incrementa el valor de $\lambda_{máx}$ en aproximadamente 10 nm por cada grupo alquilo. Un doble enlace conjugado adicional incrementa el valor de $\lambda_{máx}$ en aproximadamente 30 nm. Observe los grandes valores de absorciones molares ($\varepsilon > 5\,000$), como también se observan en las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ de los dienos conjugados.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

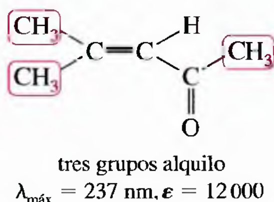
Los compuestos carbonílicos conjugados tienen absorciones características $\pi \rightarrow \pi^*$ en el espectro UV.



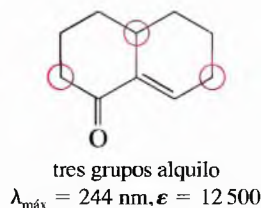
Un doble enlace C=C adicional conjugado incrementa el valor de $\lambda_{máx}$ aproximadamente en 30 nm y un grupo alquilo adicional lo incrementa en unos 10 nm.



propenal
$\lambda_{máx} = 210$ nm, $\varepsilon = 11\,000$



tres grupos alquilo
$\lambda_{máx} = 237$ nm, $\varepsilon = 12\,000$

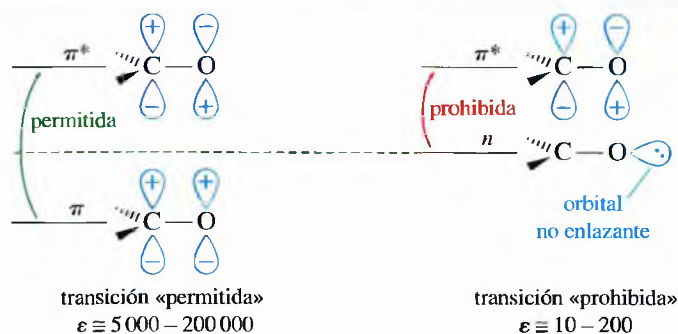


tres grupos alquilo
$\lambda_{máx} = 244$ nm, $\varepsilon = 12\,500$

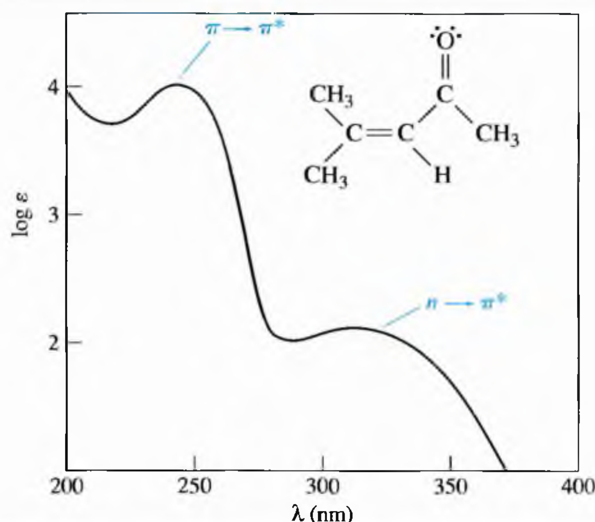
Transición $n \rightarrow \pi^*$ En el espectro ultravioleta de cetonas y aldehídos se observa una banda adicional de absorciones debida al salto de uno de los electrones no enlazantes del oxígeno a un orbital antienlazante π^*. Esta transición necesita un aporte de energía menor que en la transición $\pi \rightarrow \pi^*$, ya que el electrón que cambia de orbital abandona un orbital no enlazante (n) que tiene mayor energía que el orbital enlazante π (Figura 18.6).

Como la transición $n \rightarrow \pi^*$ requiere menor energía que una transición $\pi \rightarrow \pi^*$, la frecuencia de absorción es menor (mayor longitud de onda). Las transiciones $n \rightarrow \pi^*$ de las cetonas y los aldehídos sin conjugar, sencillos, dan absorciones con valores de $\lambda_{máx}$ entre 280 y 300 nm. Cada doble enlace conjugado con el grupo carboxílico que se añade incrementa el valor de $\lambda_{máx}$ en unos 30 nm; por ejemplo, la transición $n \rightarrow \pi^*$ de la acetona se produce a $\lambda_{máx}$ de 280 nm ($\varepsilon = 15$). La Figura 18.7 muestra el espectro UV de una cetona conjugada con un doble enlace, con una $\lambda_{máx}$ entre 315 y 330 nm ($\varepsilon = 110$).

Las Figuras 18.6 y 18.7 muestran cómo las transiciones $n \rightarrow \pi^*$ tienen una absorción molar menor, generalmente entre 10 y 200. Estas absorciones son aproximadamente 1 000 veces más débiles que las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$, ya que la transición $n \rightarrow \pi^*$ corresponde



▶ Figura 18.6
Comparación de las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$. La transición $n \rightarrow \pi^*$ requiere menos energía debido a que los electrones no enlazantes (n) tienen mayor energía que los electrones enlazantes π.



▶ Figura 18.7
Espectro UV de la 4-metil-3-penten-2-ona. Este espectro incluye bandas a: $\lambda_{máx} = 237$, $\varepsilon = 12\,000$ y $\lambda_{máx} = 315$, $\varepsilon = 110$.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS
Las absorciones carbonílicas $n \rightarrow \pi^*$ son muy débiles y no son útiles, como lo son las absorciones $\pi \rightarrow \pi^*$. Valor base: $\lambda_{máx}$ = 280-300 nm. El valor de $\lambda_{máx}$ aumenta en unos 30 nm por cada doble enlace C=C conjugado.

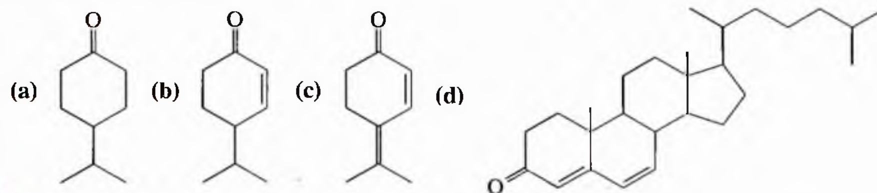
a una transición electrónica «prohibida», con baja probabilidad de que se produzca. Los orbitales no enlazantes del oxígeno son perpendiculares a los orbitales antienlazantes π^* y no hay solapamiento entre ellos (*véase* Figura 18.6). Esta transición prohibida se produce ocasionalmente, pero con mucha menos frecuencia que la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ «permitida».

Observe que el eje *Y* del espectro de la Figura 18.7 es logarítmico, lo que permite que en el mismo espectro se puedan representar tanto las absorciones $\pi \rightarrow \pi^*$ como las absorciones $n \rightarrow \pi^*$, mucho más débiles. A veces se necesita realizar dos veces el espectro, utilizando concentraciones diferentes de la muestra, para observar los dos tipos de absorciones.

En el Apéndice 3 se da una información más completa para predecir los espectros UV.

PROBLEMA 18.5

Prediga los valores aproximados de $\lambda_{máx}$ para las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$ de cada uno de los siguientes compuestos:



18.6 Importancia industrial de cetonas y aldehídos

En la industria química, las cetonas y los aldehídos se utilizan como disolventes, como sustancias iniciales y como reactivos para la síntesis de otros productos. A pesar de que el formaldehído se suele encontrar en solución (formol), utilizado para preservar muestras biológicas, la mayoría de los cuatro millones de toneladas de formaldehído que se producen cada año se utilizan para la obtención de Bakelita®, resinas de fenol-formaldehído, pegamentos de urea-formaldehído y otros productos poliméricos. El acetaldehído se utiliza principalmente como sustancia de partida en la manufactura de ácido acético, polímeros y medicamentos.

La acetona es la cetona comercial más importante, con una producción anual aproximada de 3 millones de toneladas. Tanto la acetona como la etil metil cetona (2-butanona) son disolventes industriales comunes. Estas cetonas disuelven una amplia variedad de sustancias orgánicas, tienen unos puntos de ebullición apropiados para que sean fáciles de destilar y su toxicidad es baja.

Muchas cetonas se utilizan como saborizantes, como aditivos en los alimentos, y como precursores de medicamentos y otros productos. La Tabla 18.4 recoge algunas cetonas y aldehídos con olores y sabores bien conocidos. La *piretrina*, aislada a partir de las flores de pelitre, se extrae comercialmente para utilizarla como un insecticida «natural». La piretrina, «natural» o no, puede producir reacciones alérgicas graves, náuseas, vómitos y otros efectos tóxicos en los animales.

TABLA 18.4 Cetonas y aldehídos que se utilizan en el hogar

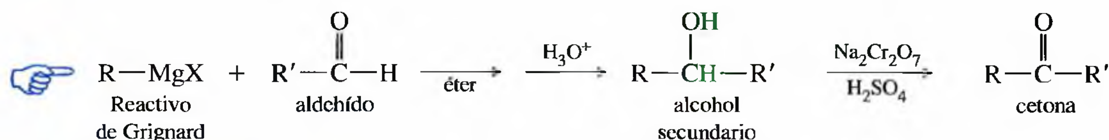
	$CH_3—CH_2—CH_2—C(=O)—H$ butiraldehído	vainilina	acetofenona	*trans*-cinamaldehído
Olor:	mantequilla	vainilla	pistacho	canela
Usos:	margarina, alimentos	alimentos, perfumes	helados	dulces, alimentos, medicamentos
	alcanfor	piretrina	carvona	muscona
Olor:	alcanforado	floral	enantiómero (–) : menta verde enantiómero (+): semilla de alcaravea	aroma almizclado
Usos:	linimentos, inhalante	en jardinería insecticida	dulces, pasta de dientes, etc.	perfumes

18.7 Revisión de la síntesis de cetonas y aldehídos

Estudiando las reacciones de otros grupos funcionales, se han visto algunos de los mejores métodos para obtener cetonas y aldehídos. A continuación se revisarán y resumirán estas reacciones y se estudiarán algunos métodos sintéticos adicionales. En la página 795 se incluye una tabla resumen de las síntesis de cetonas y aldehídos.

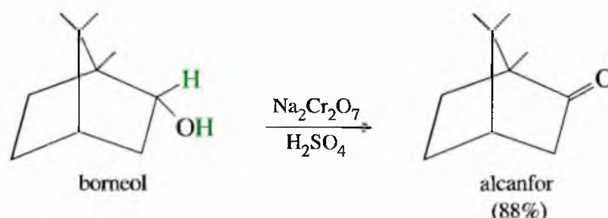
18.7A Obtención de cetonas y aldehídos a partir de la oxidación de alcoholes (Sección 11.2)

Al haber tantas formas de obtener alcoholes, éstos son los intermedios más importantes para la síntesis de cetonas y aldehídos; por ejemplo, a partir de una reacción de Grignard se puede ensamblar un alcohol complicado, que puede ser oxidado a una cetona o a un aldehído.

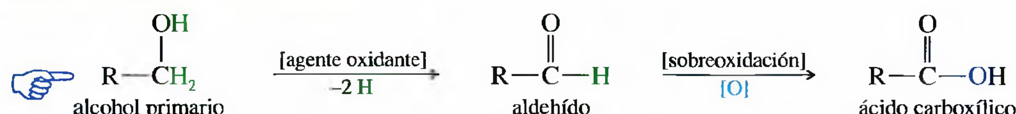


Alcoholes secundarios → cetonas

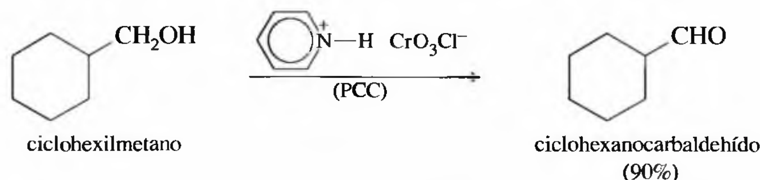
Los alcoholes secundarios se oxidan a cetonas utilizando dicromato de sodio en ácido sulfúrico («ácido crómico») o utilizando permanganato de potasio ($KMnO_4$).



Alcoholes primarios → aldehídos

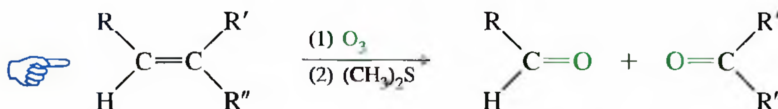


La oxidación de un alcohol primario a aldehído requiere una selección cuidosa de un agente oxidante. Como los aldehídos se oxidan fácilmente a ácidos carboxílicos, los oxidantes fuertes como el ácido crómico con frecuencia dan lugar a una sobreoxidación. El *clorocromato de piridinio* (PCC)[1], complejo de trióxido de cromo con piridina y HCl, proporciona buenos rendimientos de aldehídos, sin sobreoxidación.

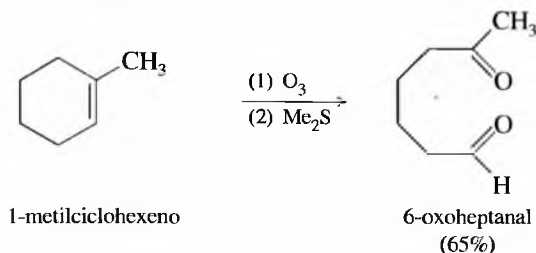


18.7B Obtención de cetonas y aldehídos a partir de la ozonólisis de alquenos (Sección 8.15B)

La ozonólisis, seguida de una reducción suave, rompe los alquenos dando lugar a cetonas y aldehídos.



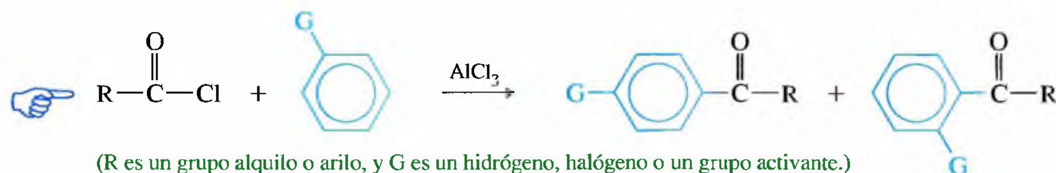
La ozonólisis es útil como método sintético o como técnica analítica. Los rendimientos generalmente son buenos.



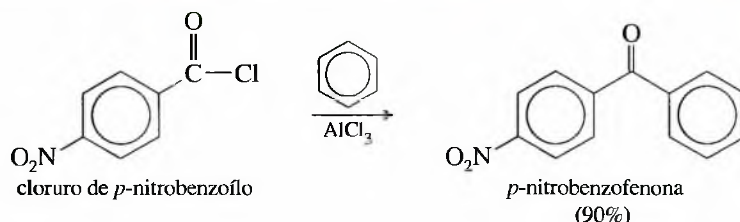
[1] *Nota de los traductores:* PCC es el acrónimo del término inglés *Pyridinium Chlorochromate*, clorocromato de piridinio en español.

18.7C Obtención de fenil cetonas y aldehídos aromáticos: acilación de Friedel-Crafts (Sección 17.11)

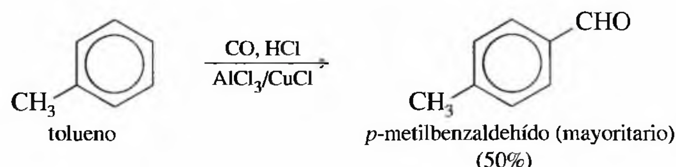
La acilación de Friedel-Crafts es un método excelente para la obtención de alquil aril cetonas o diaril cetonas; sin embargo, no se puede utilizar con sistemas aromáticos muy desactivados.



(R es un grupo alquilo o arilo, y G es un hidrógeno, halógeno o un grupo activante.)

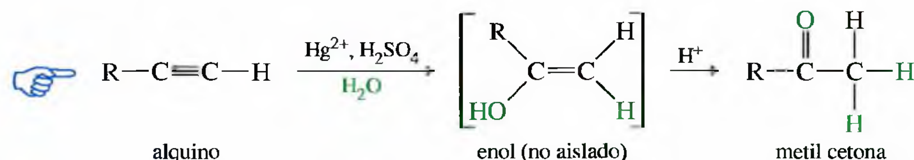


La síntesis de Gatterman-Koch es una variante de la acilación de Friedel-Crafts en la que el monóxido de carbono y el HCl generan un intermedio que reacciona igual que el cloruro de formilo. Como en las reacciones de Friedel-Crafts, la formilación de Gatterman-Koch sólo se produce con benceno y con derivados activados del benceno.

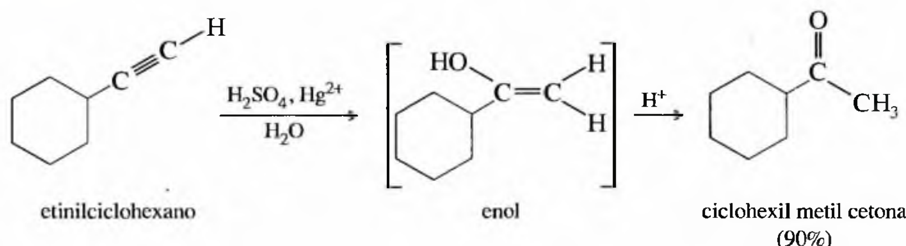


18.7D Obtención de cetonas y aldehídos a partir de la hidratación de alquinos (Sección 9.9F)

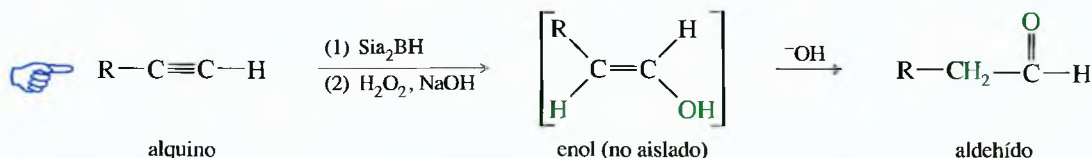
Reacción catalizada por ácidos y por sales de mercurio La hidratación de un alquino terminal es una forma muy útil de obtener metil cetonas. Esta reacción está catalizada por una combinación de ácido sulfúrico y por el ión mercurio (II). El producto inicial de hidratación Markovnikov es un enol, que rápidamente se tautomeriza hacia la forma ceto. Los alquinos internos se pueden hidratar, pero generalmente se obtienen mezclas de cetonas.



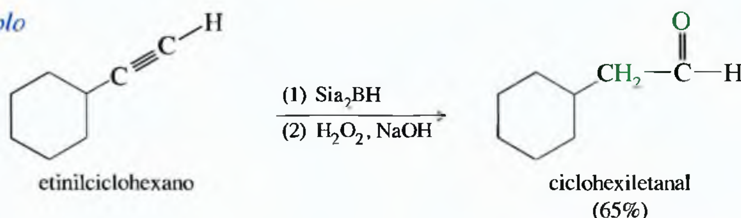
Ejemplo



Hidroboración-oxidación de alquinos La hidroboración seguida de oxidación de un alquino da lugar a una adición anti-Markovnikov de agua al triple enlace. Se utiliza el di-(isoamil borano secundario)[2], denominado *disiamilborano*, ya que al ser tan voluminoso no se puede adicionar dos veces al triple enlace. En la oxidación del borano, el enol, intermedio inestable, se tautomeriza rápidamente a aldehído.



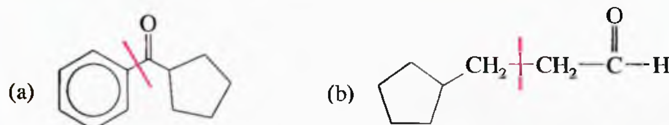
Ejemplo



En las siguientes secciones se considerarán síntesis adicionales de cetonas y aldehídos que no se han estudiado con anterioridad. Estas síntesis consisten en obtener cetonas y aldehídos a partir de ácidos carboxílicos, nitrilos, cloruros de ácido y haluros de alquilo (utilizados para alquilar 1,3-ditiano).

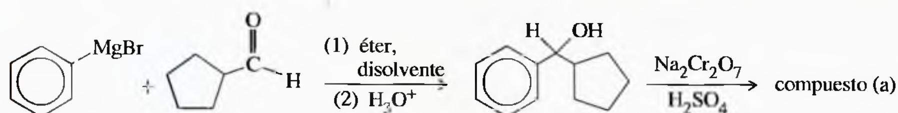
PROBLEMA RESUELTO 18.1

Explique cómo sintetizaría cada uno de los siguientes compuestos a partir de unas sustancias de partida que no contengan más de seis átomos de carbono.

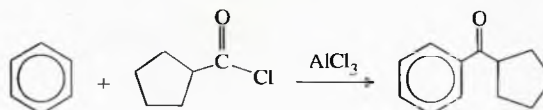


SOLUCIÓN

(a) Este compuesto es una cetona con doce átomos de carbono. El esqueleto carbonado se puede obtener uniendo dos fragmentos de seis carbonos mediante una reacción de Grignard, a partir de la cual se obtiene un alcohol que es fácilmente oxidable al compuesto que se quiere obtener.

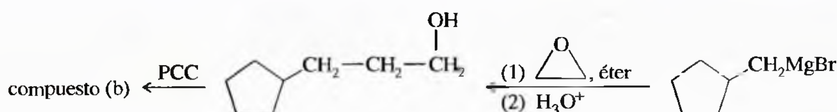


Una ruta alternativa consiste en una acilación de Friedel-Crafts.

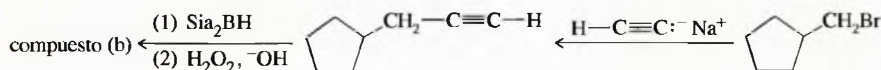


(b) Este compuesto es un aldehído con ocho átomos de carbono. Un aldehído se puede obtener a partir de la oxidación de un alcohol (posiblemente un producto de la reacción de Grignard) o por hidroboración de un alquino. Si se utiliza un reactivo de Grignard, como se necesita una sustancia inicial con seis átomos de carbono, esto quiere decir que se necesitará añadir dos carbonos a un fragmento de metilciclopentilo, lo cual se consigue mediante una adición de un compuesto de Grignard a un epóxido, obteniéndose un alcohol primario.

[2] *Nota de los traductores:* el disiamilborano es el bis-(3-metil-2-butil)borano.

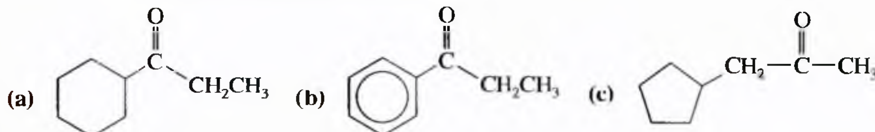


De forma alternativa, se puede sintetizar el esqueleto de carbono utilizando acetileno como fragmento de dos carbonos. El alquino final que se obtiene experimenta hidroboración para transformarse en aldehído.



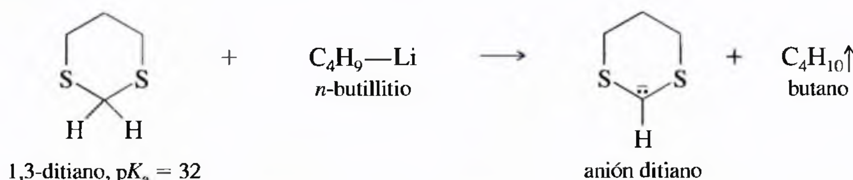
PROBLEMA 18.6

Explique cómo sintetizaría cada uno de los siguientes compuestos a partir de sustancias iniciales que no contengan más de seis átomos de carbono.

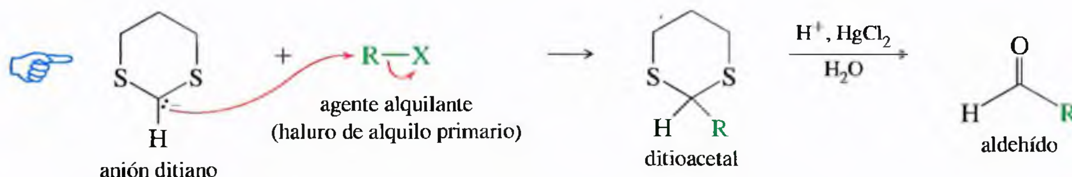


18.8 Síntesis de cetonas y aldehídos a partir de 1,3-ditianos

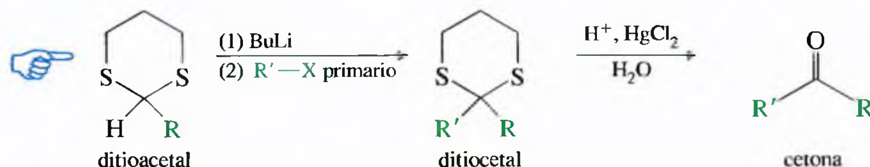
El **1,3-ditiano** es un ácido débil ($pK_a = 32$) que puede ser desprotonado por bases fuertes, como el *n*-butillitio. El carbanión resultante se estabiliza por el efecto sustractor de electrones de dos átomos de azufre altamente polarizables.



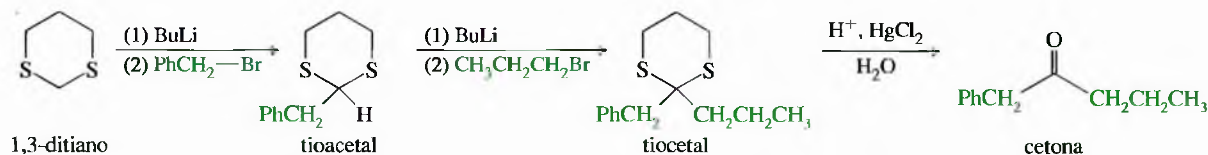
La alquilación del anión ditiano por un haluro de alquilo primario o tosilato da lugar a un ditioacetal (acetal disulfurado) que se puede hidrolizar mediante una solución ácida de cloruro de mercurio (II). El producto es un aldehído enlazado al grupo alquilo añadido por el agente alquilante. Ésta es una síntesis útil de aldehídos unidos a grupos alquilo primarios.



De forma alternativa, el ditioacetal se puede volver a alquilar para dar lugar a un ditiocetal. La hidrólisis del ditiocetal da lugar a la obtención de una cetona. Los acetales y los cetales se estudiarán más detalladamente en la Sección 18.18).



Por ejemplo, la 1-fenil-2-pentanona se puede sintetizar de la forma que se indica a continuación:



En cada una de estas secuencias, el ditiano se alquila una o dos veces. Después, se hidroliza para dar lugar a un producto con el grupo carbonilo enlazado al grupo o grupos alquilo que se utilizaron en la alquilación. Al ditiano se le suele considerar un equivalente sintético del grupo carbonilo, que puede así transformarse en una especie nucleofílica[3] y alquilarse.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Se puede pensar en el ditiano como en un grupo carbonilo «enmascarado». Para obtener un aldehído o una cetona, se alquila el ditiano con el grupo alquilo que esté presente en el compuesto carbonílico que se quiera obtener.

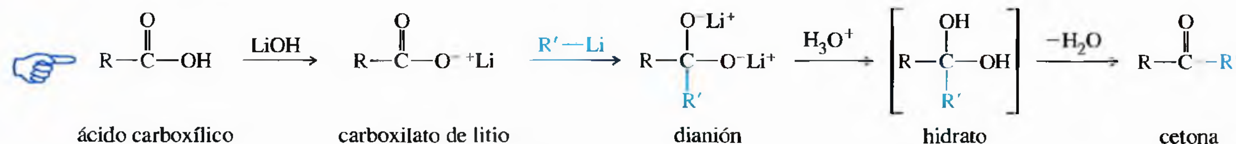
PROBLEMA 18.7

Explique cómo sintetizaría, a partir de ditiano, las siguientes cetonas y aldehídos:

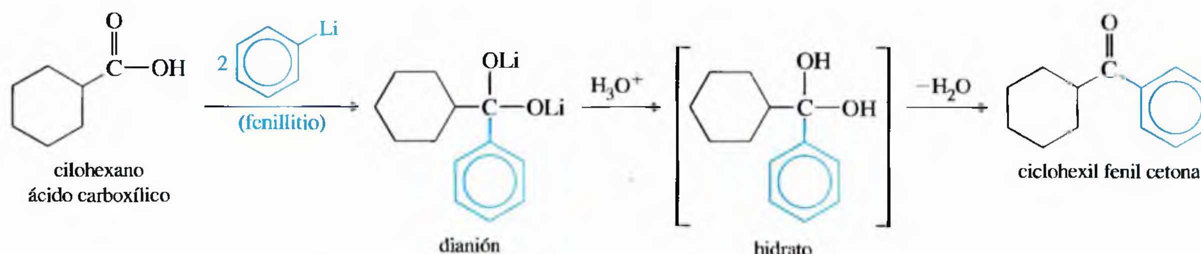
(a) 3-fenilpropanal **(b)** 4-fenil-2-hexanona
(c) dibencil cetona **(d)** 1-ciclohexil-4-fenil-2-butanona

18.9 Síntesis de cetonas a partir de ácidos carboxílicos

Se pueden utilizar reactivos organolíticos para sintetizar cetonas a partir de ácidos carboxílicos. Los reactivos organolíticos son tan reactivos respecto a los grupos carbonilo que atacan a las sales de litio de los aniones carboxilato para formar dianiones. La protonación del dianión da lugar al hidrato de una cetona, que rápidamente pierde agua para formar la cetona (*véase* Sección 18.14).

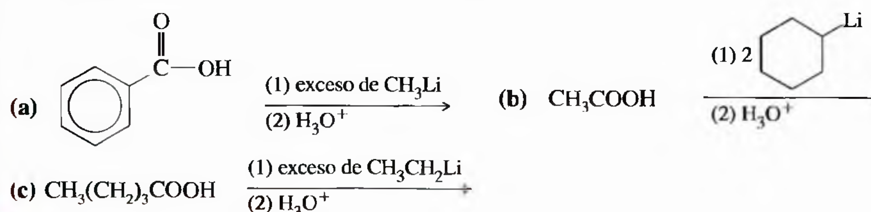


Si el reactivo organolítico es barato, se pueden añadir dos equivalentes al ácido carboxílico. El primer equivalente genera la sal carboxilato y el segundo ataca al grupo carbonilo. La posterior protonación da lugar a la cetona.



PROBLEMA 18.8

Prediga los productos de las siguientes reacciones:

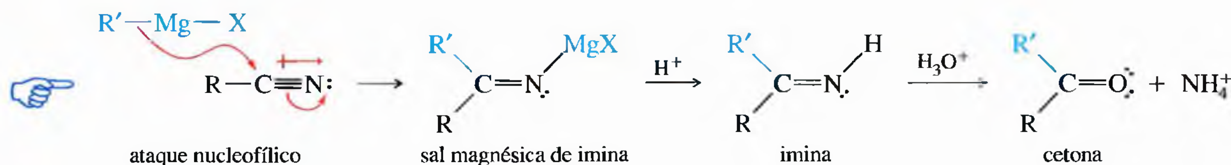


[3] *Nota de los traductores:* al transformar un compuesto carbonílico en un ditioacetal se produce una inversión de la reactividad del carbono carbonílico, que pasa de ser electrófilo a ser nucleófilo (cuando se abstrae el hidrógeno acetálico del ditioacetal, se genera un carbanión nucleófilo).

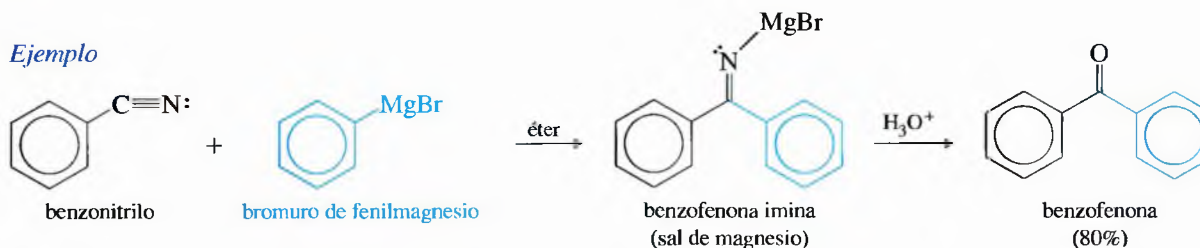
18.10 Síntesis de cetonas a partir de nitrilos

Para la síntesis de cetonas también se pueden utilizar **nitrilos** como sustancias de partida. Los nitrilos (se estudiarán en el Capítulo 21) son compuestos que contienen el grupo funcional ciano (—C≡N). Como el nitrógeno es más electronegativo que el carbono, el triple enlace —C≡N está polarizado, igual que el enlace C=O del grupo carbonilo. Se pueden adicionar nucleófilos al triple enlace —C≡N, que se insertan en el átomo de carbono electrofílico.

Un reactivo de Grignard u organolítico ataca al nitrilo para formar la sal magnésica de una imina. La hidrólisis ácida de la imina da lugar a la cetona. El mecanismo de esta hidrólisis ácida es inverso a la formación, catalizada por ácidos, de la imina (se estudiará en la Sección 18.16). Se puede observar cómo la cetona se forma durante la hidrólisis después de que se haya destruido cualquier exceso de reactivo de Grignard, de tal forma que no ataca la cetona.



Ejemplo



PROBLEMA 18.9

Prediga los productos de las siguientes reacciones:
(a) $CH_3CH_2CH_2CH_2$—C≡N + CH_3CH_2—MgBr, a continuación H_3O^+.
(b) Bromuro de bencilo + cianuro de sodio.
(c) Producto de (b) + bromuro de ciclopentilmagnesio, a continuación hidrólisis ácida.

PROBLEMA 18.10

Explique cómo se pueden llevar a cabo las siguientes transformaciones con buen rendimiento. Se puede utilizar cualquier reactivo adicional que sea necesario.
(a) bromobenceno → propiofenona **(b)** CH_3CH_2—CN → 3-heptanona
(c) ácido pentanoico → 3-heptanona **(d)** tolueno → bencil ciclopentil cetona

18.11 Síntesis de aldehídos y cetonas a partir de cloruros de ácido

Como los aldehídos se pueden oxidar con facilidad a ácidos, también se puede plantear la pregunta de si los ácidos se pueden volver a reducir a aldehídos. Los aldehídos tienen tendencia a ser más reactivos que los ácidos, y los agentes reductores que son lo suficientemente fuertes para reducir a los ácidos, también reducen a los aldehídos, incluso con más rapidez.

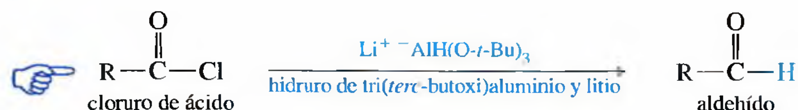


Los ácidos se pueden reducir a aldehídos convirtiéndolos primero en un grupo funcional que sea más fácil de reducir que un aldehído: cloruro de ácido. Los cloruros de ácido (cloruros de acilo) son derivados reactivos de los ácidos carboxílicos, en los que el

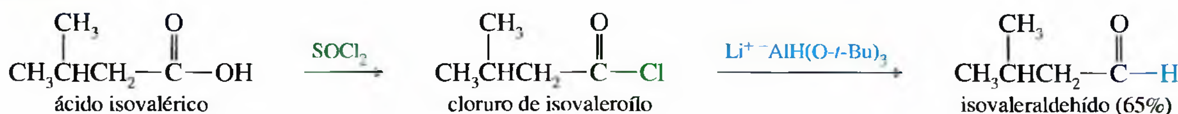
grupo hidroxilo del ácido se ha sustituido por un átomo de cloro. Los cloruros de ácido se suelen sintetizar tratando los ácidos carboxílicos con cloruro de tionilo, $SOCl_2$.



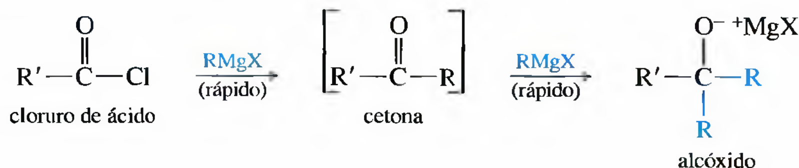
Los agentes reductores fuertes como el $LiAlH_4$, reducen a los cloruros de ácido a alcoholes primarios. El hidruro de tri(*terc*-butoxi)aluminio y litio es un agente reductor suave que reacciona más rápidamente con cloruros de ácido que con aldehídos. La reducción de los cloruros de ácido con el hidruro tri(*terc*-butoxi)aluminio y litio da un buen rendimiento en aldehídos.



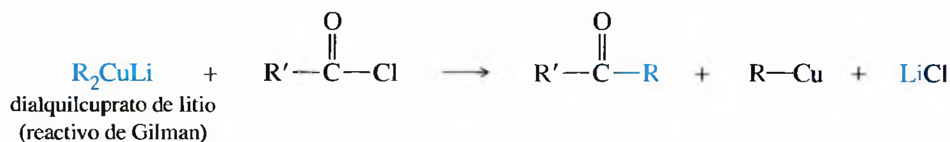
Ejemplo



Síntesis de cetonas Los reactivos de Grignard y organolíticos reaccionan con cloruros de ácido de forma parecida a como lo hacen los hidruros: adicionan un grupo R^- donde un hidruro adicionaría H^-. Como se vio en la Sección 10.9, los reactivos de Grignard y organolíticos se adicionan a los cloruros de ácido para dar lugar a cetonas, pero vuelven a reaccionar de nuevo con las cetonas para dar lugar a alcoholes terciarios.



Para que la reacción se pare en la cetona, se necesita un reactivo organometálico más débil: que reaccione más rápidamente con los cloruros de ácido que con las cetonas; un reactivo de este tipo es un **dialquilcuprato de litio** (*reactivo de Gilman*).

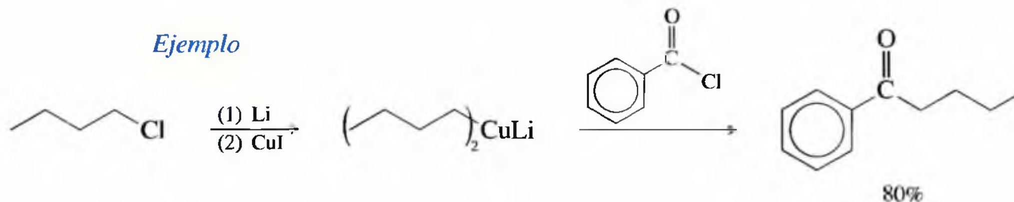


El dialquilcuprato de litio se obtiene mediante la reacción de dos equivalentes del correspondiente reactivo organolítico (Sección 10.8B) con yoduro de cobre (I).



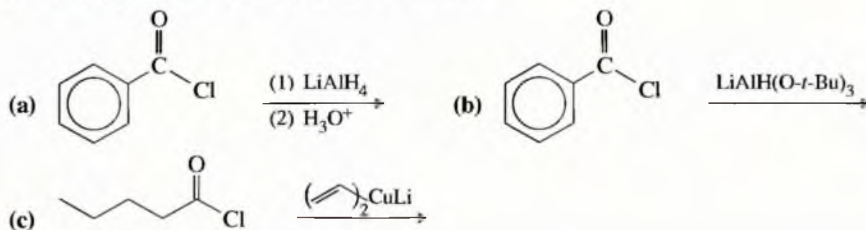
$$2\ R\text{—}Li + CuI \longrightarrow R_2CuLi + LiI$$

Ejemplo



PROBLEMA 18.11

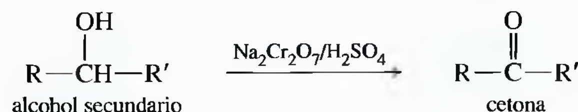
Prediga los productos de las siguientes reacciones:



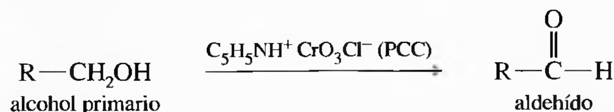
RESUMEN Síntesis de cetonas y aldehídos

1. Oxidación de alcoholes (Sección 11.2)

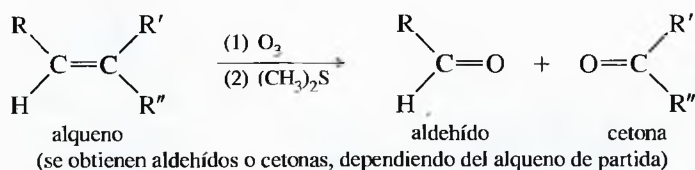
(*a*) *Alcoholes secundarios → cetonas*



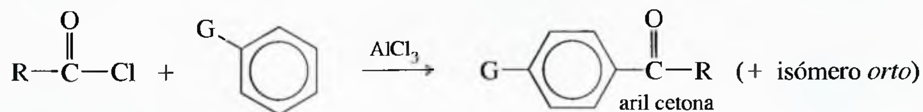
(*b*) *Alcoholes primarios → aldehídos*



2. Ozonólisis de alquenos (Sección 8.15B)

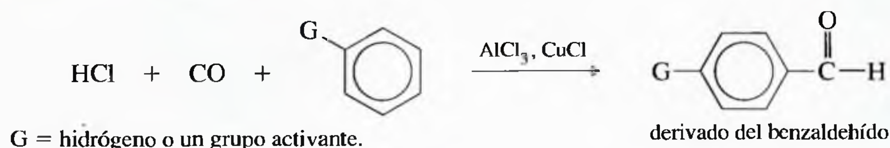


3. Acilación de Friedel-Crafts (Sección 17.11)



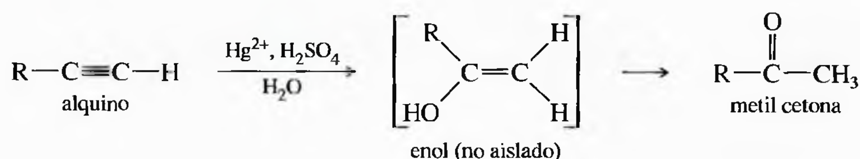
R = alquilo o arilo;
G = hidrógeno, halógeno o un grupo activante.

Formilación de Gatterman-Koch (Sección 17.11C)

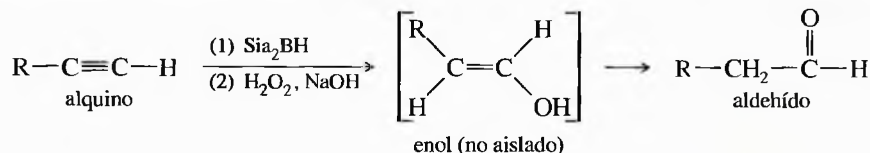


G = hidrógeno o un grupo activante.

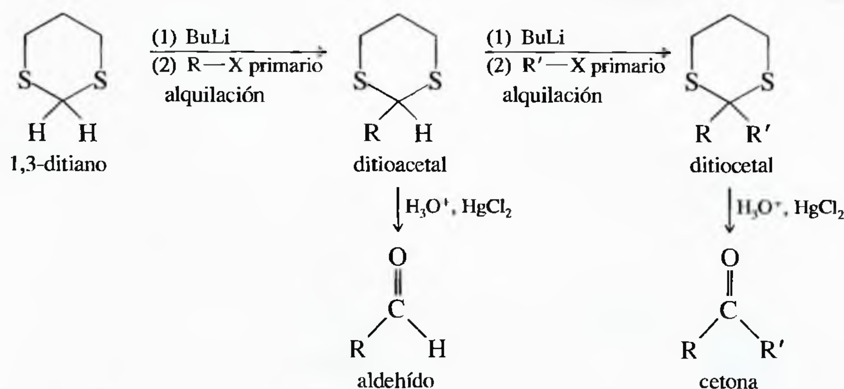
4. Hidratación de alquinos (Sección 9.9F)
   (*a*) *Catalizada por ácidos y sales de mercurio (II) (orientación de Markovnikov)*



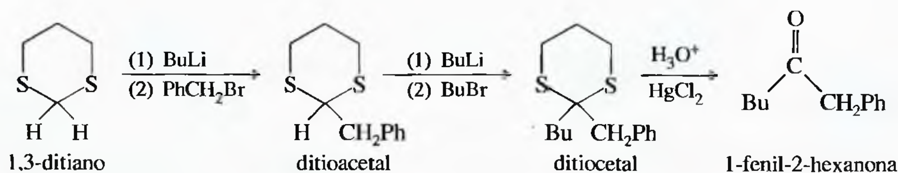
   (*b*) *Hidroboración-oxidación (orientación anti-Markovnikov)*



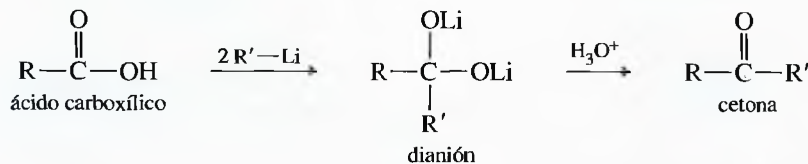
5. Alquilación de 1,3-ditianos (Sección 18.8)



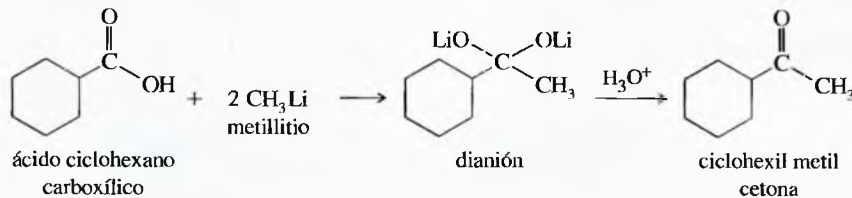
Ejemplo



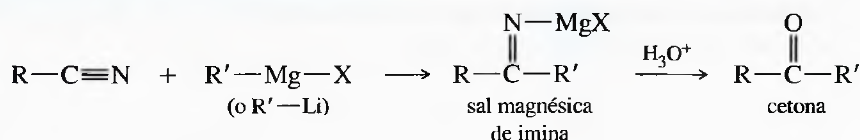
6. Síntesis de cetonas a partir de reactivos organometálicos con ácidos carboxílicos (Sección18.9)



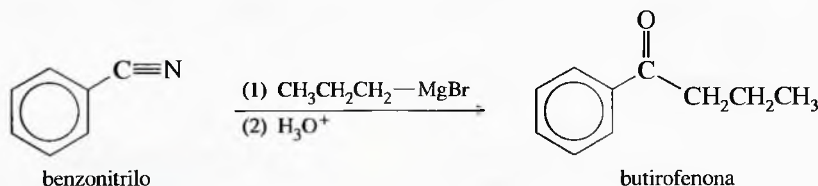
Ejemplo



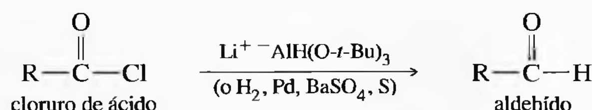
7. Síntesis de cetonas a partir de nitrilos (Sección 18.10)



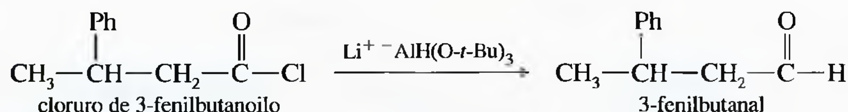
Ejemplo



8. Síntesis de aldehídos mediante la reducción de cloruros de ácido (Sección 18.11)



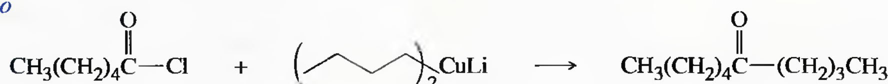
Ejemplo



9. Síntesis de cetonas a partir de cloruros de ácido (Sección 18.11)



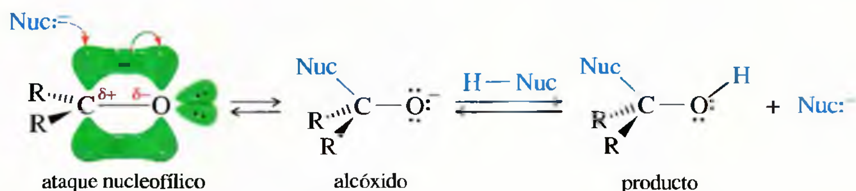
Ejemplo



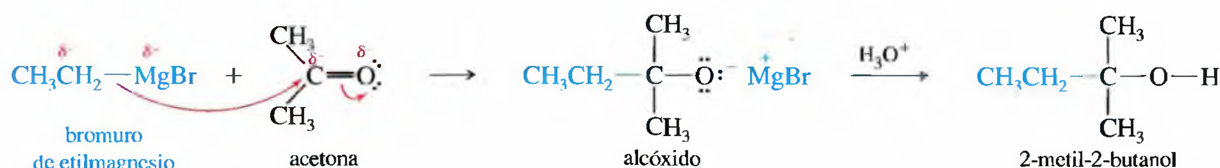
18.12 Reacciones de cetonas y aldehídos: adición nucleofílica

Las cetonas y los aldehídos experimentan una amplia variedad de reacciones para dar lugar a una amplia gama de derivados útiles. La reacción más frecuente es la **adición nucleofílica**, adición de un nucleófilo y de un protón al doble enlace C=O. La reactividad del grupo carbonilo aumenta con la electronegatividad del átomo de oxígeno y la consiguiente polarización del doble enlace carbono-oxígeno. El átomo de carbono carbonílico tiene una hibridación plana sp^2, haciendo que el grupo esté poco impedido y pueda ser atacado desde cualquier parte del doble enlace.

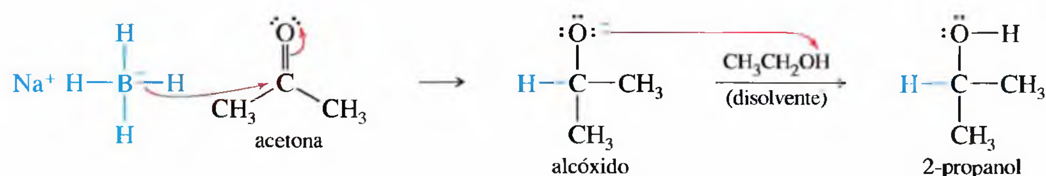
Cuando un nucleófilo ataca al grupo carbonilo, el átomo de carbono pasa de tener hibridación sp^2 a sp^3. Los electrones del enlace pi son desplazados hacia el átomo de oxígeno, formándose un anión alcóxido, que se protona para dar lugar al producto de adición nucleofílica.



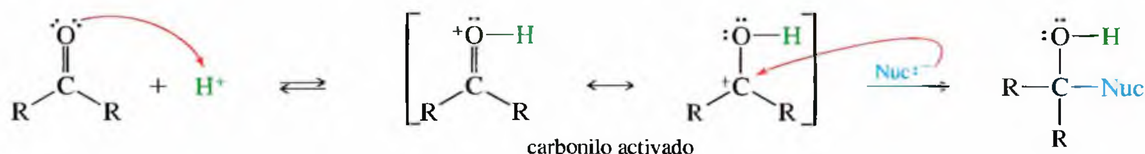
Ya se han visto al menos dos ejemplos de adición nucleofílica a cetonas y aldehídos. Un reactivo de Grignard (nucleófilo fuerte análogo a un carbanión, $R:^-$) ataca al átomo de carbono del grupo carbonilo electrofílico para dar lugar a un intermedio alcóxido. La protonación posterior da lugar a un alcohol.



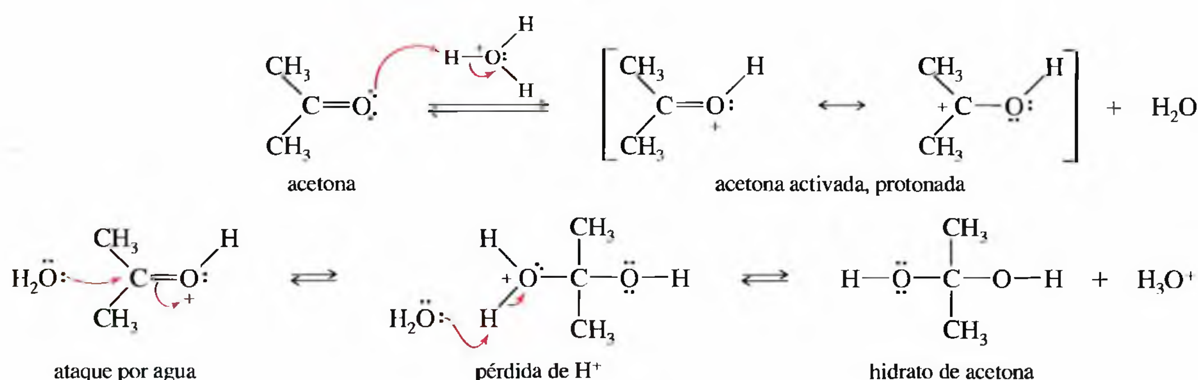
La reducción de una cetona o un aldehído mediante un hidruro es otro ejemplo de adición nucleofílica, siendo el nucleófilo el ión hidruro (H^-). El ataque por el hidruro da lugar a un alcóxido que se protona posteriormente para formar un alcohol.



Los nucleófilos débiles, como el agua y los alcoholes, se pueden adicionar a los grupos carbonilo, previamente activados en condiciones ácidas. Un grupo carbonilo es una base débil y se puede protonar en una solución ácida. El grupo carbonilo protonado (o enlazado a algún electrófilo) es fuertemente electrofílico, lo que permite que sea atacado por un nucleófilo débil.



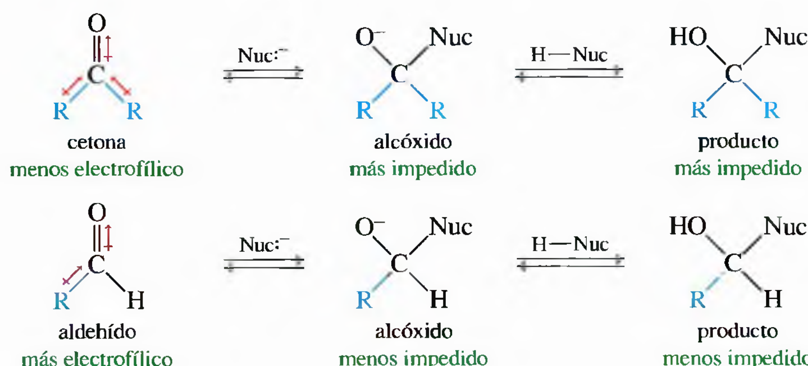
La siguiente reacción es una adición nucleofílica, catalizada por ácidos, de agua al grupo carbonilo de la acetona. Esta hidratación se estudiará en la Sección 18.14.



La adición, mediada por una base, a un grupo carbonilo transcurre a través del ataque de un nucleófilo fuerte seguido de protonación del alcóxido resultante. La adición, catalizada por un ácido, comienza por una protonación del oxígeno carbonílico, seguida del ataque de un nucleófilo más débil sobre el carbono carbonílico. Muchas adiciones son

reversibles, y la posición del equilibrio depende de las estabilidades relativas de los reactivos y de los productos.

En la mayoría de los casos, los aldehídos son más reactivos que las cetonas respecto a la adición nucleofílica. Los aldehídos generalmente reaccionan más deprisa que las cetonas y la posición del equilibrio suele estar más desplazada hacia los productos que en el caso de las cetonas. La reactividad de los aldehídos es superior ya que sólo tienen un grupo alquilo donador de electrones, lo que hace que el grupo carbonilo de los aldehídos sea ligeramente más pobre en electrones y, por tanto, más electrofílico (*efecto electrónico*). Un aldehído sólo tiene un grupo alquilo voluminoso (comparado con dos en el caso de una cetona), haciendo que el grupo carbonilo esté más expuesto a un ataque nucleofílico. Si el nucleófilo es voluminoso, el ataque al aldehído está menos impedido que el ataque a la cetona (*efecto estérico*).



PROBLEMA 18.12 (revisión)

Explique cómo llevaría a cabo las siguientes transformaciones sintéticas. Se pueden utilizar todos los reactivos adicionales y disolventes que se necesiten.

(a) Ph—CHO ⟶ Ph—C(=O)—Ph

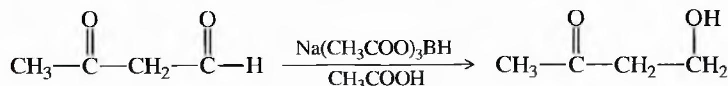
(b) Ph—C(=O)—Ph ⟶ Ph_3C—OH

(c) Ph—C(=O)—Ph ⟶ Ph—CH(OH)—Ph

(d) Ph—CHO ⟶ Ph—CH(OH)—C≡C—CH_2CH_3

PROBLEMA 18.13

El triacetoxiborohidruro de sodio, $Na(CH_3COO)_3BH$, es un agente reductor suave que reduce a los aldehídos mucho más rápidamente que a las cetonas. Se puede utilizar para reducir aldehídos en presencia de cetonas, como se observa en la siguiente reacción:



CH_3—C(=O)—CH_2—C(=O)—H $\xrightarrow[CH_3COOH]{Na(CH_3COO)_3BH}$ CH_3—C(=O)—CH_2—CH_2(OH)

(a) Represente una estructura de Lewis completa para el triacetoxiborohidruro de sodio.
(b) Proponga un mecanismo para la reducción de un aldehído por triacetoxiborohidruro de sodio.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

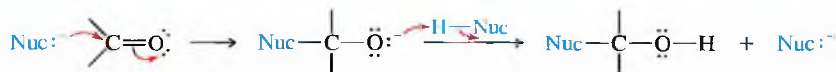
Se ha de estar familiarizado con estos mecanismos simples. En las páginas siguientes se verán varios ejemplos. La mayoría de los mecanismos importantes con varios pasos, de este capítulo, son combinaciones de los pasos simples.

La tabla siguiente resume los mecanismos de adición de los nucleófilos, en condiciones básicas y ácidas, junto con las reacciones inversas.

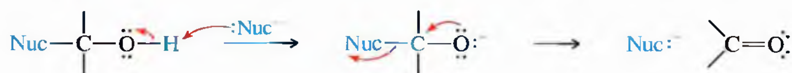
MECANISMO CLAVE Adiciones nucleofílicas a grupos carbonilo

Condiciones básicas (nucleófilo fuerte)

Paso 1: adición del nucleófilo. *Paso 2:* protonación.

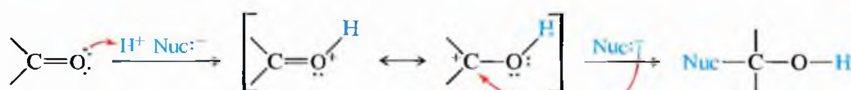


Reacción inversa:

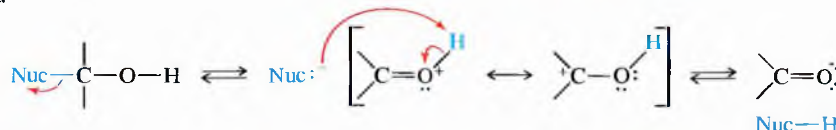


Condiciones ácidas (nucleófilo débil, carbonilo activado)

Paso 1: protonación. *Paso 2:* adición del nucleófilo.



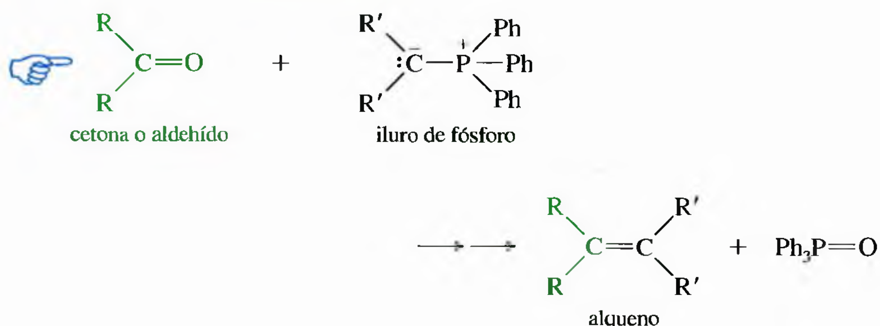
Reacción inversa:



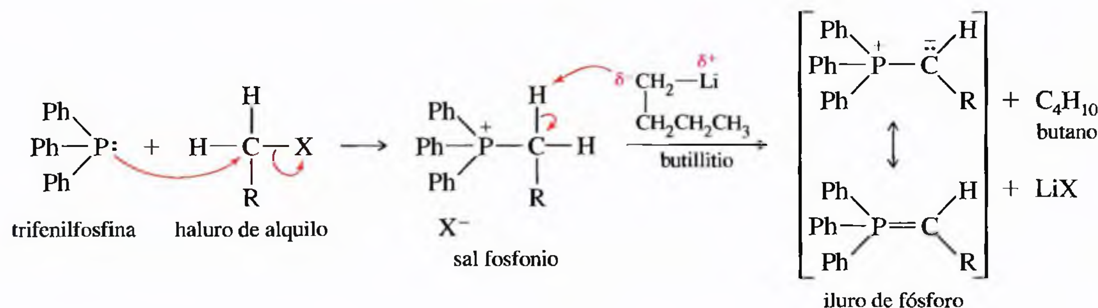
18.13 La reacción de Wittig

Se han visto grupos carbonilo que experimentan reacciones de adición debido a una variedad de reactivos de tipo carbaniónico, entre los que se incluyen los reactivos de Grignard, organolíticos e iones acetiluro. En 1954, Georg Wittig descubrió una forma de adicionar un carbanión, estabilizado por un átomo de fósforo, a una cetona o a un aldehído. Sin embargo, el producto obtenido no es un alcohol, ya que el intermedio experimenta una eliminación y se transforma en un alqueno. La **reacción de Wittig** transforma el grupo carbonilo de una cetona o un aldehído en un doble enlace. Esta importante reacción ha mostrado a lo largo de los años ser de gran utilidad sintética y tener numerosas aplicaciones. Por esta razón, Georg Wittig recibió el premio Nobel de química en 1979.

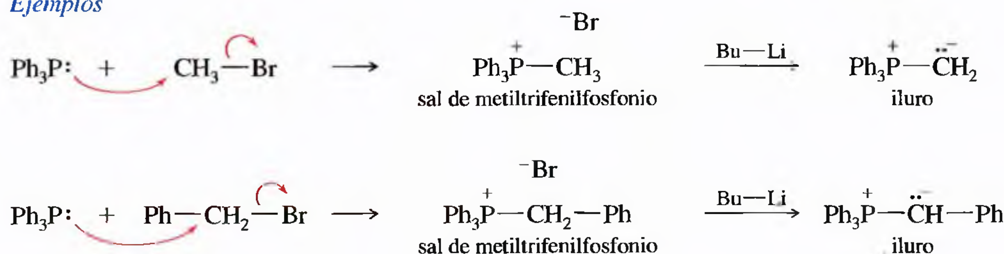
Reacción de Wittig



El carbanión estabilizado por el fósforo es un **iluro de fósforo**[4] (molécula que no posee un carga global, pero que tiene un átomo de carbono cargado negativamente enlazado a un átomo de fósforo cargado positivamente). Los iluros de fósforo se obtienen a partir de trifenilfosfina y haluros de alquilo en un proceso de dos pasos. El primer paso es un ataque nucleófilo de la trifenilfosfina a un haluro de alquilo no impedido (generalmente primario). El producto es una sal de alquiltrifenilfosfonio. La sal de fosfonio se trata con una base fuerte (generalmente butillitio) para abstraer un protón del átomo de carbono enlazado al fósforo.



Ejemplos



El iluro de fósforo tiene dos formas de resonancia: una con un doble enlace entre el carbono y el fósforo, y otra con cargas en el carbono y en el fósforo. La forma de resonancia con doble enlace requiere diez electrones en la capa de valencia del fósforo, utilizando un orbital *d*. El enlace pi entre el carbono y el fósforo es débil, y la estructura cargada es la que más contribuye. El átomo de carbono tiene una carga negativa parcial, equilibrada con la correspondiente carga positiva del fósforo.

PROBLEMA 18.14

La trimetilfosfina es mucho más barata que la trifenilfosfina. ¿Por qué la trimetilfosfina no es apropiada para la obtención de la mayoría de los iluros de fósforo?

Debido a su carácter de carbanión, el átomo de carbono del iluro es fuertemente nucleofílico; ataca al grupo carbonilo para dar lugar a un intermedio con separación de cargas denominado *betaína*. Una betaína es un compuesto inusual, ya que contiene un átomo de oxígeno cargado negativamente y un átomo de fósforo cargado positivamente en átomos de carbono adyacentes. El fósforo y el oxígeno forman enlaces fuertes y la atracción entre cargas opuestas conduce a una formación rápida de un anillo *oxafosfetano* de cuatro miembros (en algunos casos, el oxafosfetano se puede formar directamente por cicloadición, en lugar de hacerlo a través de una betaína).

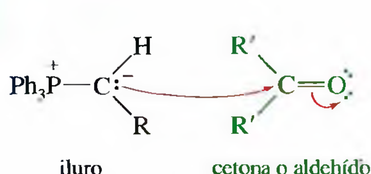
El anillo de cuatro miembros se reordena rápidamente para dar lugar al alqueno y óxido de trifenilfosfina. El óxido de trifenilfosfina es excepcionalmente estable y la conversión de trifenilfosfina a óxido de trifenilfosfina es la fuerza impulsora termodinámica de la reacción de Wittig.

---

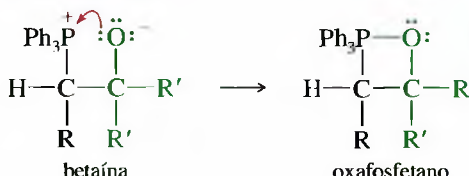
[4] *Nota de los traductores:* el término iluro es una forma abreviada del nombre completo de estos intermedios: alquiluros de fosfonio. Un iluro de fósforo sería, por ejemplo, el metiluro de trifenilfosfonio: $^-CH_2—P^+(Ph)_3$.

MECANISMO Reacción de Wittig

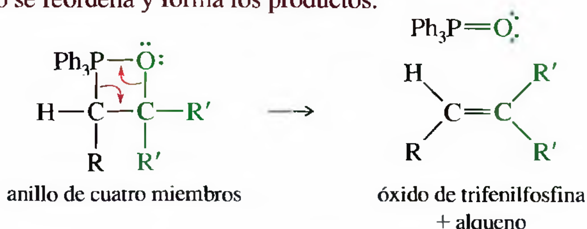
Paso 1: el iluro ataca al carbonilo.



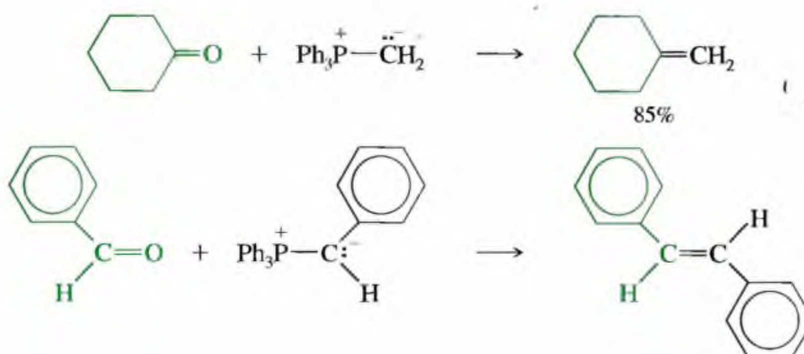
Paso 2: la betaína cicla formando un anillo de 4 miembros.



Paso 3: el anillo se reordena y forma los productos.



Los siguientes ejemplos muestran la formación de dobles enlaces carbono-carbono a partir de la reacción de Wittig. Cuando es posible la isomería geométrica, con frecuencia se producen mezclas de isómeros *cis* y *trans*.



PROBLEMA 18.15

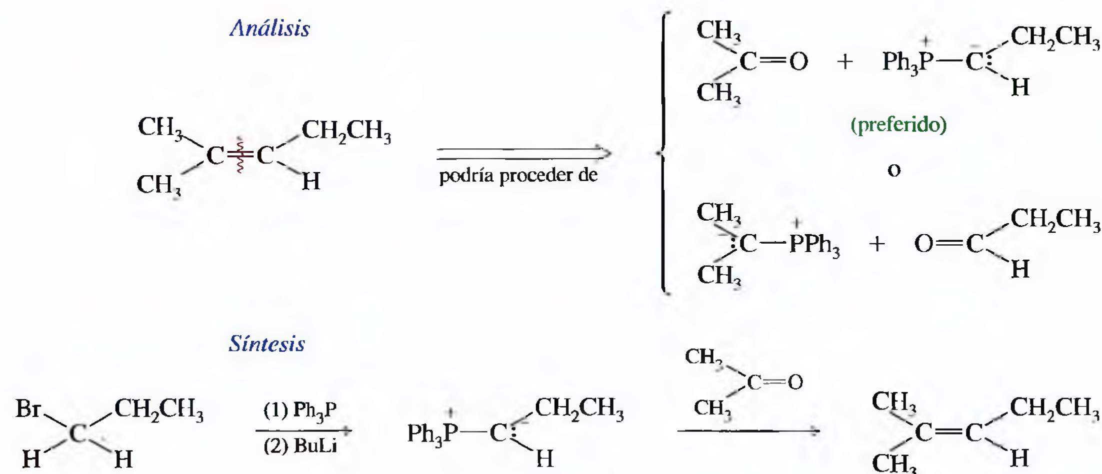
Al igual que otros nucleófilos fuertes, la trifenilfosfina ataca y abre los epóxidos. El producto inicial (una betaína) se cicla rápidamente hacia un oxafosfetano, que se reordena para dar lugar a un alqueno y a óxido de trifenilfosfina.

(a) Represente cada paso de la reacción de *trans*-2,3-epoxibutano con trifenilfosfina para dar lugar a 2-buteno. ¿Cuál es la estereoquímica del doble enlace en el producto?

(b) Explique cómo se podría utilizar esta reacción para convertir *cis*-cicloocteno en *trans*-ciclooctenо.

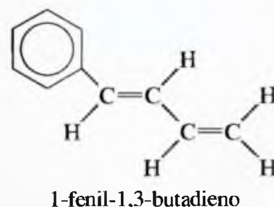
Planificación de una síntesis de Wittig La reacción de Wittig es una herramienta de síntesis valiosa que transforma un grupo carbonilo en un doble enlace carbono-carbono. Se puede sintetizar una amplia variedad de alquenos a partir de esta reacción. Para saber qué reactivos se necesitan, se divide mentalmente la molécula que se quiere obtener por el doble enlace y se decide cuál de los dos componentes provendrá del grupo carbonilo y cuál del iluro.

En general, el iluro debería provenir de un haluro de alquilo no impedido. La trifenilfosfina es un reactivo voluminoso que reacciona mejor con haluros de metilo primarios no impedidos. Ocasionalmente reacciona con haluros secundarios no impedidos, pero estas reacciones son raras y, con frecuencia, dan rendimientos bajos. El ejemplo siguiente y el Problema resuelto 18.2 muestran el planteamiento de algunas síntesis de Wittig.



PROBLEMA RESUELTO 18.2

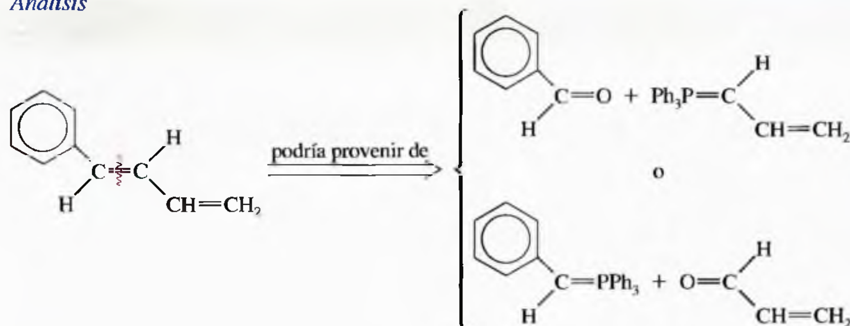
Explique cómo utilizaría una reacción de Wittig para sintetizar el 1-fenil-1,3-butadieno.



1-fenil-1,3-butadieno

SOLUCIÓN

Esta molécula tiene dos dobles enlaces que se podrían formar a partir de reacciones de Wittig. El doble enlace central se podría formar a través de dos vías sintéticas. Probablemente funcionen las dos síntesis y se obtenga una mezcla de isómeros *cis* y *trans*.



Esta solución se puede completar describiendo la síntesis correspondiente a este análisis retrosintético (Problema 18.16).

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

La síntesis de Wittig se ha de planificar de forma que el extremo menos impedido del doble enlace provenga del iluro. Recuerde que el iluro se obtiene mediante un ataque S_N2 de trifenilfosfina a un haluro de alquilo no impedido, seguido de desprotonación.

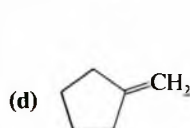
PROBLEMA 18.16

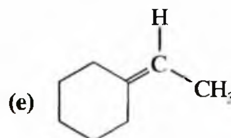
(a) Describa la síntesis indicada en el Problema resuelto 18.2, comenzando con aldehídos y haluros de alquilo.
(b) Las dos formas de sintetizar el 1-fenil-1,3-butadieno dan lugar al doble enlace central. Explique cómo sintetizaría la molécula final formando el doble enlace terminal.

PROBLEMA 18.17

Explique cómo se podrían utilizar reacciones de Wittig para sintetizar los siguientes compuestos. En cada caso, comience con un haluro de alquilo, y una cetona o un aldehído.

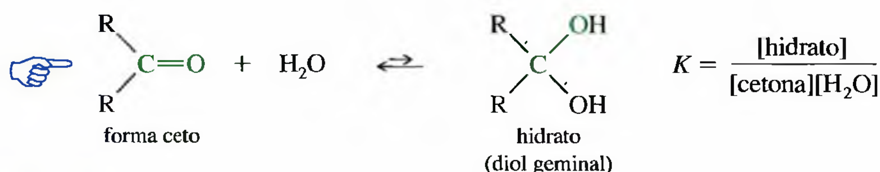
(a) $Ph—CH=C(CH_3)_2$ (b) $Ph—C(CH_3)=CH_2$
(c) $Ph—CH=CH—CH=CH—Ph$

(d) 

(e) 

18.14 Hidratación de cetonas y aldehídos

En solución acuosa, una cetona o un aldehído están en equilibrio con su hidrato, un diol geminal. En la mayoría de las cetonas, el equilibrio está desplazado hacia la forma ceto, sin hidratar, del carbonilo.



Ejemplo

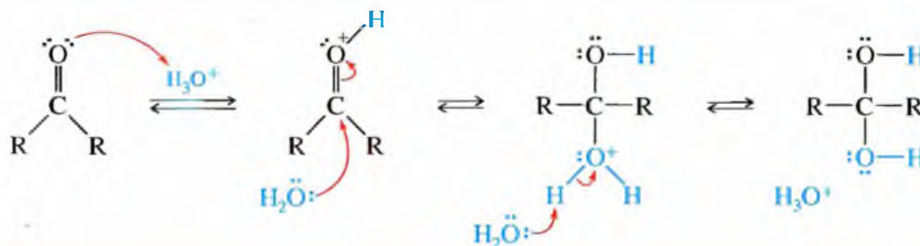


La hidratación se produce a través de un mecanismo de adición nucleofílica, siendo el agua (en medio ácido) el nucleófilo.

MECANISMO Hidratación de cetonas y aldehídos

En medio ácido

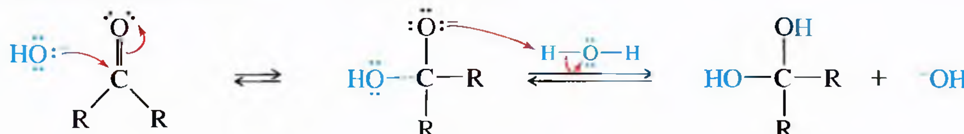
Paso 1: protonación. *Paso 2:* adición de agua. *Paso 3:* desprotonación.



(continuación)

En medio básico

Paso 1: adición de hidróxido. *Paso 2:* protonación.

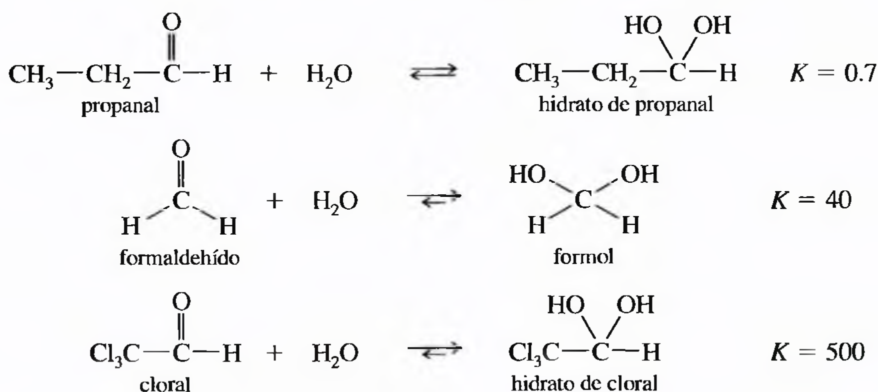


Los aldehídos tienen más probabilidad que las cetonas de formar hidratos estables. El grupo carbonilo electrofílico de una cetona está estabilizado por sus dos grupos alquilo donantes de electrones, pero el grupo carbonilo de los aldehídos sólo tiene un grupo alquilo estabilizante y la carga positiva parcial del carbono carbonílico no está tan estabilizada; por lo tanto, los aldehídos son más electrofílicos y menos estables que las cetonas. El formaldehído, que no tiene grupos donantes de electrones, es incluso menos estable que cualquier otro aldehído.



Estos efectos de estabilidad se pueden observar en las constantes de equilibrio de la hidratación de cetonas y aldehídos. Las cetonas tienen valores de K_{eq} entre 10^{-4} y 10^{-2}, mientras que en la mayoría de los aldehídos, los valores de las constantes de hidratación están próximos a 1. El formaldehído, cuyo grupo carbonilo no va enlazado a ningún grupo alquilo, tiene una constante de equilibrio de hidratación aproximadamente igual a 40. Los sustituyentes de los grupos alquilo de una cetona o un aldehído que sean fuertemente sustractores de electrones también desestabilizan al grupo carbonilo y favorecen la formación del hidrato. El cloral (tricloroacetaldehído) tiene un grupo triclorometilo sustractor de electrones que favorece la formación del hidrato. El cloral forma un hidrato cristalino, estable, que se hizo famoso por su propiedad de inducir el sueño.

El organismo humano reduce rápidamente el cloral (tricloroacetaldehído) a tricloroetanol, que es el responsable del efecto inductor del sueño que provoca esta sustancia.



PROBLEMA 18.18

Proponga mecanismos para:

(a) Hidratación, mediante catálisis ácida, del cloral para obtener hidrato de cloral.

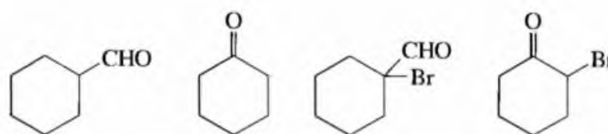
(b) Hidratación, mediante catálisis básica, de acetona para obtener hidrato de acetona.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

No hay que sorprenderse si se observa tensión O—H, debida al hidrato, en el espectro de IR de muchos aldehídos.

PROBLEMA 18.19

Ordene los siguientes compuestos por orden creciente de la cantidad de hidrato que hay presente en el equilibrio.





18.15 Formación de cianohidrinas

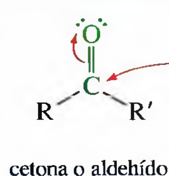
El cianuro de hidrógeno (H—C≡N) es un líquido soluble en agua, tóxico, con un punto de ebullición de 26°C. Como es un ácido débil, también se le denomina ácido cianhídrico.

$$\text{H—C}\equiv\text{N:} + H_2O \rightleftharpoons H_3O^+ + {}^-\text{:C}\equiv\text{N:} \qquad pK_a = 9.2$$

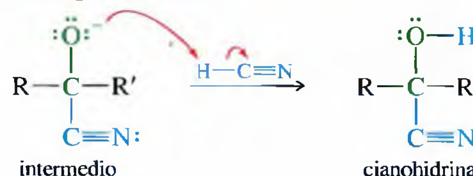
La base conjugada del cianuro de hidrógeno es el ión cianuro ($^-$:C≡N:). El ión cianuro es una base fuerte y un nucleófilo fuerte; ataca las cetonas y los aldehídos para dar lugar a productos de adición denominados **cianohidrinas**. El mecanismo corresponde a una adición nucleofílica en medio básico: ataque del ión cianuro al grupo carbonilo, seguido de la protonación del intermedio.

MECANISMO Formación de cianohidrinas

Paso 1: adición de cianuro. *Paso2:* protonación.



cetona o aldehído



intermedio cianohidrina

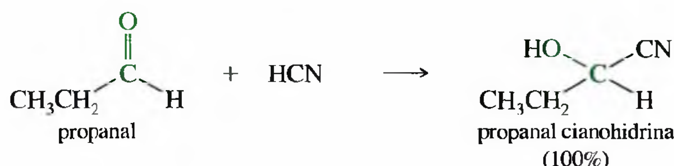
Las cianohidrinas se pueden formar utilizando HCN líquido con una pequeña cantidad de cianuro de sodio o de potasio como catalizador. El HCN es muy tóxico y volátil, por lo que su manipulación es peligrosa. En muchos procedimientos se utiliza un equivalente de cianuro de sodio o de potasio (en lugar de HCN), disuelto en una sustancia donante de protones.

La formación de cianohidrinas es reversible y la constante de equilibrio puede favorecer o no este proceso. Estas constantes de equilibrio siguen la misma tendencia que la de la reactividad general de las cetonas y aldehídos:

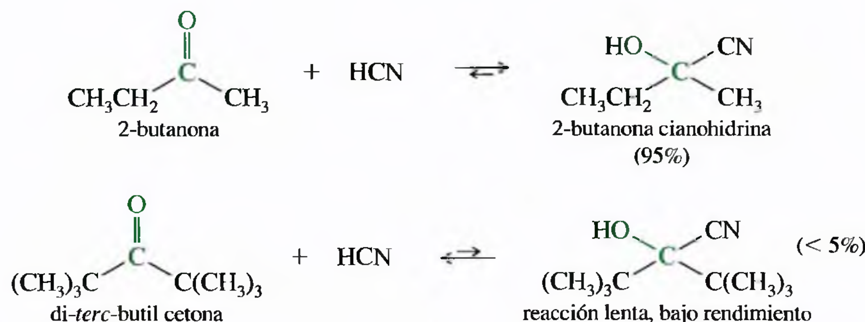


formaldehído > otros aldehídos > cetonas

El formaldehído reacciona rápida y cuantitativamente con HCN. La mayoría de los aldehídos tienen constantes de equilibrio que favorecen la formación de cianohidrinas. Las reacciones de HCN con las cetonas tienen constantes de equilibrio que pueden favorecer la formación de cetonas o de cianohidrinas, dependiendo de la estructura. Las cetonas que están impedidas por poseer grupos alquilo voluminosos reaccionan lentamente con HCN y los rendimientos que se obtienen en cianohidrinas son bajos.



propanal propanal cianohidrina (100%)



El hecho de que no se formen cianohidrinas a partir de cetonas voluminosas se debe principalmente a efectos estéricos. La formación de cianohidrinas implica la rehibridación del carbono carbonílico sp^2 a sp^3, disminuyendo el ángulo entre los grupos alquilo desde 120° hasta 109.5°, lo que hace que el impedimento estérico aumente.

Algunos insectos y plantas utilizan cianohidrinas como defensas químicas contra los depredadores. Un ejemplo es el mandelonitrilo, que se descompone para liberar benzonitrilo y cianuro.

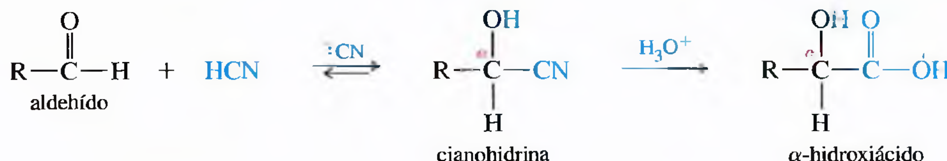


mandelonitrilo

PROBLEMA 18.20

Proponga un mecanismo para la síntesis de cada una de las cianohidrinas representadas en la parte superior.

A los compuestos orgánicos que contienen el grupo ciano (—C≡N) se les denomina **nitrilos**. Una cianohidrina es un α-hidroxinitrilo. Los nitrilos se hidrolizan a ácidos carboxílicos en condiciones ácidas (Sección 21.7D), por lo que las cianohidrinas se hidrolizan a α-hidroxiácidos. Éste es el método más conveniente para la obtención de muchos α-hidroxiácidos:

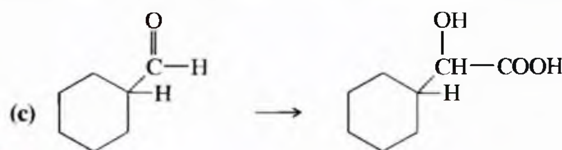


PROBLEMA 18.21

Explique cómo llevaría a cabo las siguientes síntesis.

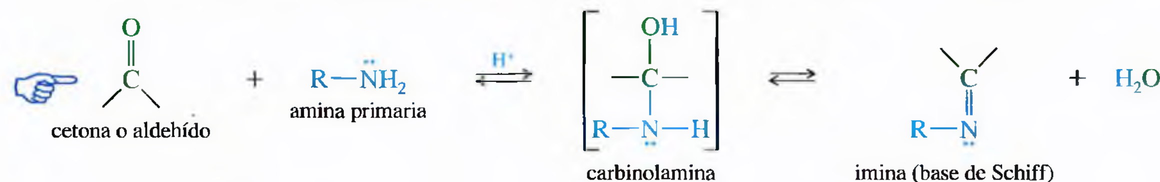
(a) acetofenona → cianohidrina de la acetofenona **(b)** 1-hexanol → cianohidrina del hexanal

(c)



18.16 Formación de iminas

En condiciones adecuadas, el amoniaco o una amina primaria reaccionan con una cetona o un aldehído para formar una **imina**. Las iminas son análogos nitrogenados de las cetonas y aldehídos, con un doble enlace carbono-nitrógeno en lugar del grupo carbonilo. Al igual que las aminas, las iminas son básicas, por lo que a las iminas sustituidas se las denomina **bases de Schiff**. La formación de una imina es un ejemplo de un tipo muy amplio de reacciones conocidas como **condensaciones**, reacciones en las que dos (o más) compuestos orgánicos se combinan, con pérdida de agua o de otra molécula pequeña.

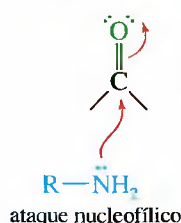


El mecanismo de formación de iminas (a continuación) comienza con la adición de un nucleófilo básico de la amina al grupo carbonilo. El ataque de la amina, seguido de la protonación del átomo de oxígeno (y la desprotonación del átomo de nitrógeno), da lugar a un intermedio inestable denominado **carbinolamina**.

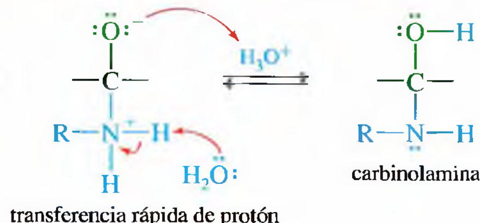
Un carbinolamina se transforma en una imina mediante la pérdida de agua y la formación de un doble enlace: deshidratación. Esta deshidratación sigue el mismo mecanismo que la deshidratación de un alcohol mediante catálisis ácida (Sección 11.10). La protonación del grupo hidroxilo lo transforma en un buen grupo saliente (agua). El catión resultante está estabilizado por una estructura de resonancia con todos los octetos completos y con la carga positiva localizada en el nitrógeno. La pérdida de un protón da lugar a la imina.

MECANISMO CLAVE Formación de iminas

Paso 1: la amina se adiciona al carbonilo. *Paso 2:* protonación y desprotonación.



ataque nucleofílico

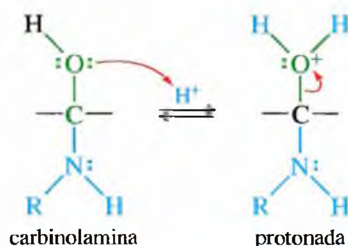


transferencia rápida de protón

carbinolamina

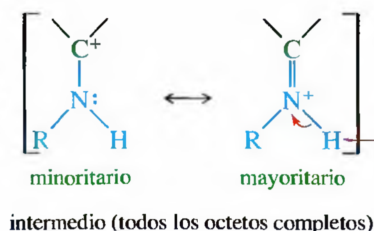
La segunda parte de este mecanismo es una deshidratación catalizada por un ácido.

Paso 3: protonación del hidroxilo. *Paso 4:* pérdida de agua. *Paso 5:* desprotonación.

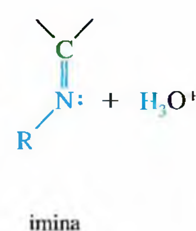


carbinolamina

protonada



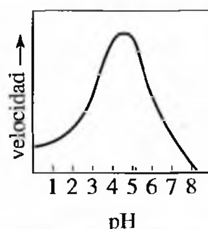
intermedio (todos los octetos completos)

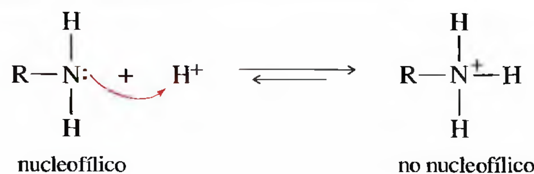


imina

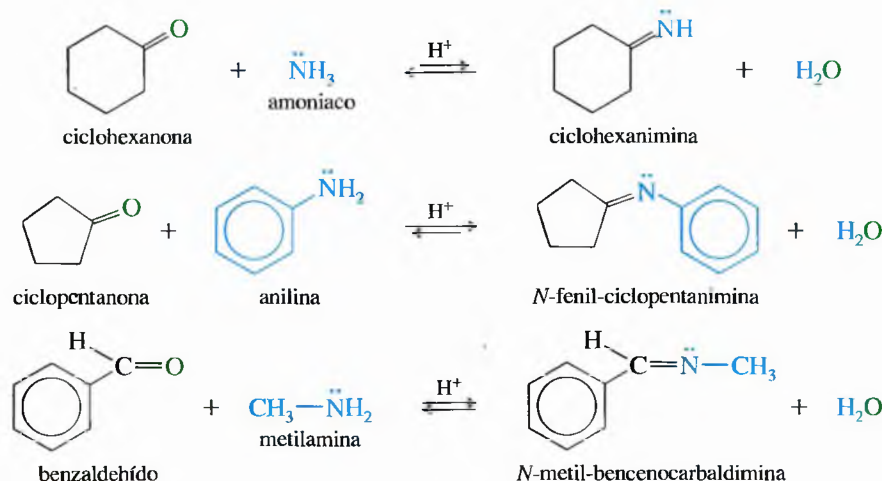
Un pH adecuado es crucial para la formación de la imina. La segunda parte es una catálisis ácida, por lo que la solución ha de ser ácida; sin embargo, si la solución es demasiado ácida, la amina atacante se protona y deja de ser nucleofílica, lo que hace que el primer paso se inhiba. La Figura 18.8 muestra cómo la velocidad de formación de una imina es más rápida para un pH de alrededor de 4.5.

En la página siguiente se muestran algunas reacciones de formación de iminas. En cada caso se puede observar cómo el grupo C=O de la cetona o el aldehído es sustituido por el grupo C=N—R de la imina.





▶ Figura 18.8
A pesar de que la deshidratación de la carbinolamina está catalizada por un ácido, una disolución demasiado ácida hace que se paralice el primer paso debido a la protonación de la amina atacante. La formación de la imina es más rápida a un pH de alrededor de 4.5.



PROBLEMA 18.22

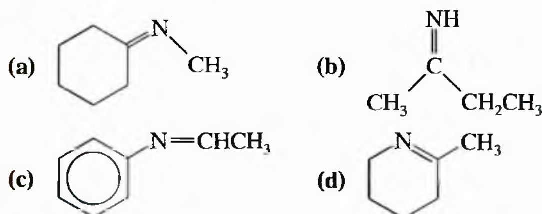
Proponga un mecanismo para cada una de las reacciones anteriores de formación de iminas.

PROBLEMA 18.23

Dependiendo de las condiciones de reacción, en la reacción del benzaldehído con metilamina se pueden formar dos iminas diferentes de fórmula C_8H_9N. Explique cómo se forman estas dos iminas y represente su estructura.

PROBLEMA 18.24

Represente las estructuras del compuesto carbonílico y de la amina que se utilizan para obtener las siguientes iminas:

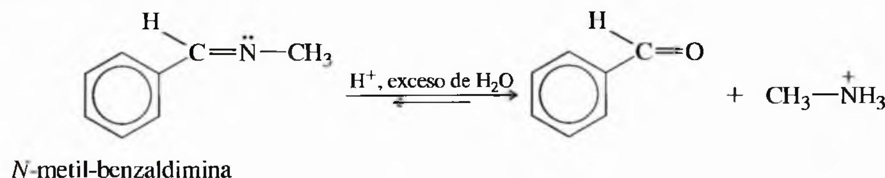


SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

En este capítulo, uno de los mecanismos importantes es el de la formación de iminas. Si se conocen los mecanismos sencillos, se puede recordar este mecanismo como si estuviese formado por dos etapas:

1. adición nucleofílica al carbonilo catalizada por una base;
2. deshidratación catalizada por un ácido (como en el caso de los alcoholes).

La formación de iminas es reversible y la mayoría de la iminas se pueden volver a hidrolizar para obtener la amina y la cetona o aldehído iniciales. El principio de reversibilidad microscópica (Sección 8.4A) establece que la reacción inversa que se produce en las mismas condiciones debería seguir el mismo camino pero en orden inverso, por lo tanto, el mecanismo para la hidrólisis de una imina es el mecanismo inverso al de su formación.



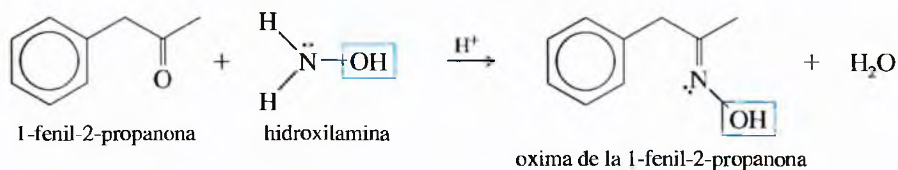
PROBLEMA 18.25

Proponga un mecanismo para la hidrólisis de la *N*-metil-benzaldimina (representada anteriormente).

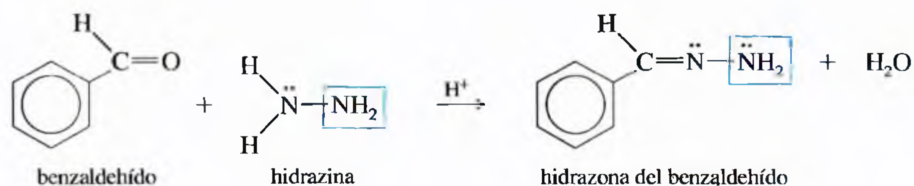
18.17 Condensaciones con hidroxilamina e hidrazinas

Las cetonas y aldehídos también condensan con otros derivados del amoniaco, tales como la hidroxilamina y las hidrazinas sustituidas, para formar derivados de iminas. Las constantes de equilibrio para estas reacciones generalmente son más favorables que para las reacciones con aminas sencillas. La hidroxilamina reacciona con las cetonas y aldehídos para formar **oximas**. Los derivados de la hidrazina reaccionan para formar **hidrazonas** y la semicarbazida reacciona para formar **semicarbazonas**. Los mecanismos de estas reacciones son similares a los mecanismos de la formación de iminas.

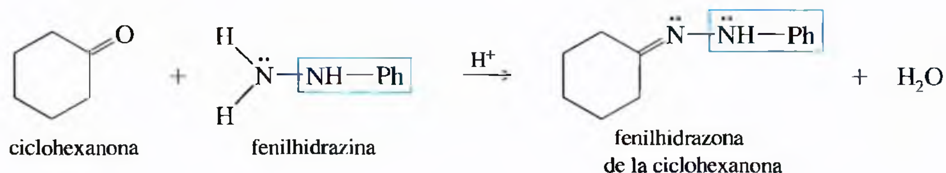
La hidrazina anhidra es el combustible común de los cohetes espaciales. En la mayoría de los casos, se utiliza como oxidante oxígeno líquido. El combustible y el oxidante se pulverizan en la cámara de combustión, donde reaccionan para generar calor y gases a alta presión, lo que obliga a los productos de reacción a salir a través de las toberas impulsando el cohete hacia arriba.



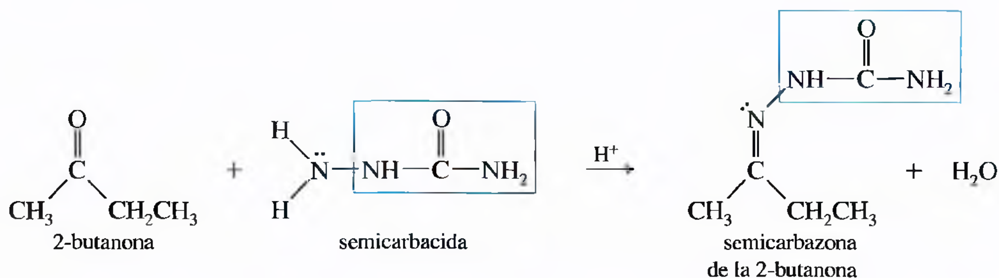
1-fenil-2-propanona — hidroxilamina — oxima de la 1-fenil-2-propanona



benzaldehído — hidrazina — hidrazona del benzaldehído



ciclohexanona — fenilhidrazina — fenilhidrazona de la ciclohexanona



2-butanona — semicarbacida — semicarbazona de la 2-butanona

Estos derivados son útiles tanto como sustancias de partida para reacciones posteriores (*véase* Sección 19.19), como para la caracterización e identificación de los compuestos carbonílicos originales. Las oximas, semicarbazonas y fenilhidrazonas suelen ser compuestos sólidos con puntos de fusión característicos. En las tablas de propiedades físicas se encuentran los puntos de fusión de estos derivados para miles de cetonas y aldehídos diferentes.

Si un compuesto desconocido forma uno de estos derivados, se puede comparar el punto de fusión con el que aparece en las tablas publicadas de las propiedades físicas de las sustancias conocidas[5]. Si las propiedades físicas coinciden con las de un compuesto conocido y el punto de fusión con el de su oxima, semicarbazona o fenilhidrazona, se puede tener un cierto grado de certeza sobre la identidad del compuesto.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS
Es muy útil aprender la estructura de estos derivados. Se verán muchos ejemplos, especialmente en el laboratorio.

[5] *Nota de los traductores:* las referencias siguientes son dos ejemplos de tablas de propiedades físicas de compuestos. (a) Zvi Rappoport, *Handbook of Tables of Organic Compound Identification*, 3.ª edición. CRC Press, Cleveland, Ohio, EE.UU., 1967. (b) D. R. Lide, Editor, *Handbook of Chemistry and Physics*, 83.ª edición. CRC Press, New York, 2003.

PROBLEMA 18.26

La 2,4-dinitrofenilhidrazina se utiliza frecuentemente para obtener derivados de cetonas y aldehídos, ya que los productos (2,4-dinitrofenilhidrazonas, denominados **derivados 2,4-DNP**) tienen más probabilidad de ser sólidos que las fenilhidrazonas, y de poseer altos puntos de fusión. Proponga un mecanismo para la reacción de acetona con 2,4-dinitrofenilhidrazina en una solución ligeramente ácida.

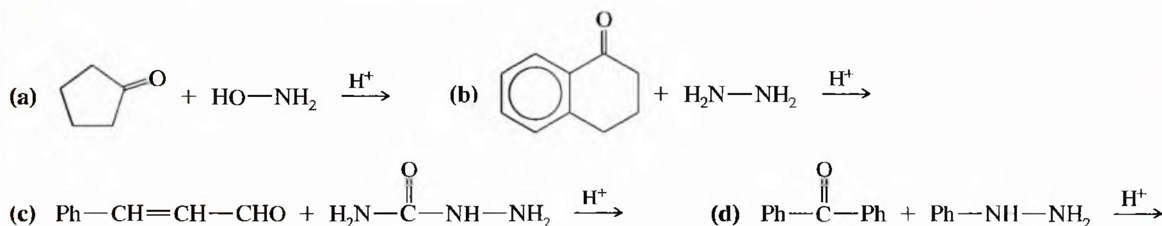
RESUMEN Condensación de aminas con cetonas y aldehídos



Z en Z—NH₂	*Reactivo*	*Producto*
—H	$H_2\ddot{N}$—H amoniaco	>C=N̈—H imina
—R	$H_2\ddot{N}$—R amina primaria	>C=N̈—R imina (base de Schiff)
—OH	$H_2\ddot{N}$—OH hidroxilamina	>C=N̈—OH oxima
—NH_2	$H_2\ddot{N}$—NH_2 hidrazina	>C=N̈—NH_2 hidrazona
—NHPh	$H_2\ddot{N}$—NHPh fenilhidrazina	>C=N̈—NHPh fenilhidrazona
—NHC(=O)NH_2	$H_2\ddot{N}$—NH—C(=O)—NH_2 semicarbazida	>C=N̈—NH—C(=O)—NH_2 semicarbazona

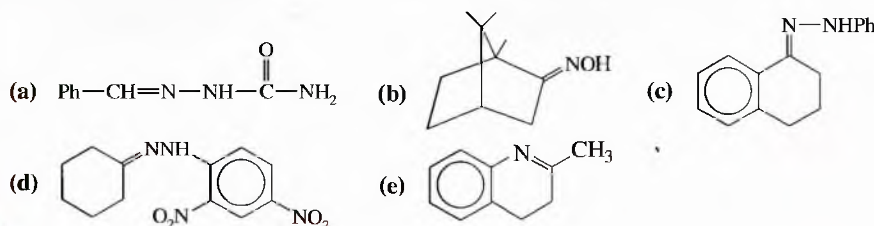
PROBLEMA 18.27

Prediga los productos de las siguientes reacciones:



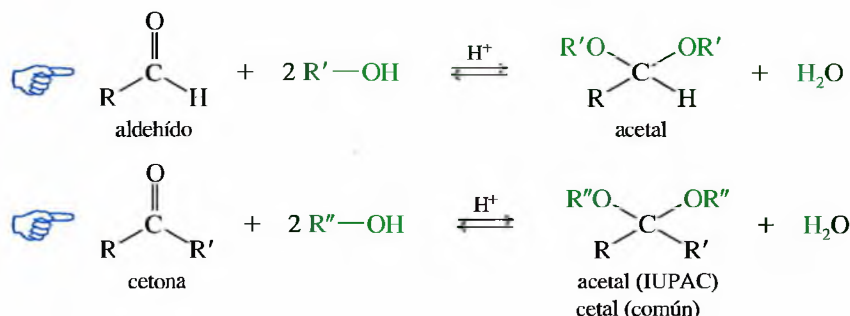
PROBLEMA 18.28

Indique qué aminas y compuestos carbonílicos se han de combinar para obtener los siguientes derivados:



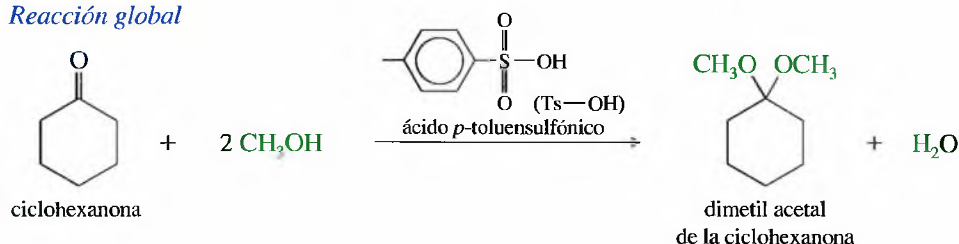
18.18 Formación de acetales

De la misma forma que las cetonas y los aldehídos reaccionan con agua para formar hidratos, también reaccionan con alcoholes para formar **acetales**. A los acetales que se forman a partir de las cetonas se les suele denominar **cetales**, a pesar de que este término no se utiliza en la nomenclatura de la IUPAC. En la formación de un acetal, se adicionan dos moléculas de alcohol al grupo carbonilo y se elimina una molécula de agua.



A pesar de que la hidratación puede estar catalizada por un ácido o por una base, la formación de un acetal está catalizada por un ácido. A continuación se representa la reacción de la ciclohexanona con metanol, catalizada por ácido *p*-toluensulfónico.

Reacción global



SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

En condiciones básicas, generalmente se añade un nucleófilo fuerte al grupo carbonilo. En condiciones ácidas es raro que haya nucleófilos fuertes. Normalmente un ácido (o un ácido de Lewis) protona el grupo carbonilo, activándolo para al ataque de un nucleófilo débil.

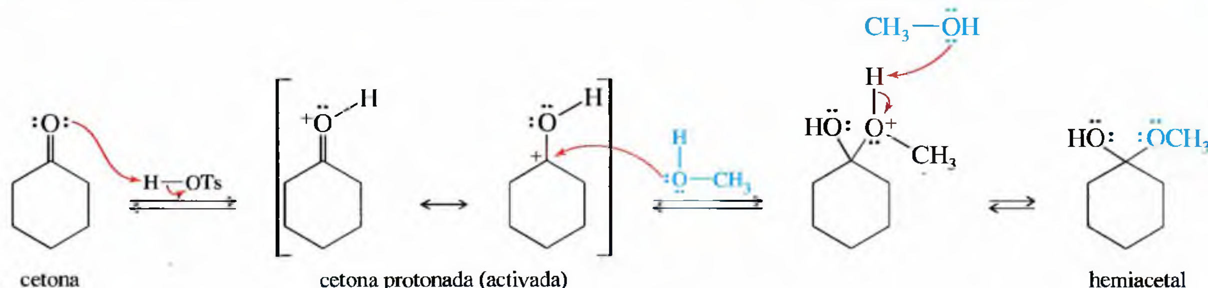
A continuación se representa el mecanismo de esta reacción. El primer paso es una adición al grupo carbonilo catalizada por un ácido. El catalizador ácido protona al grupo carbonilo y el alcohol (nucleófilo débil) ataca al grupo carbonilo protonado activado. La pérdida de un protón del intermedio cargado positivamente da lugar a un **hemiacetal**. La palabra hemiacetal deriva del griego *hemi-* («mitad»). Cuando se añade una molécula de alcohol, el hemiacetal está a «medio camino» de convertirse en un acetal. Al igual que los hidratos de las cetonas y los aldehídos, la mayoría de los hemiacetales son demasiado inestables para ser aislados y purificados.

En la segunda parte del mecanismo, el hemiacetal se transforma en acetal, más estable. La protonación del grupo hidroxilo, seguida de la pérdida de agua, da lugar a un carbocatión estabilizado por resonancia. El ataque del metanol al carbocatión, seguido de la pérdida de un protón, da lugar al acetal.

MECANISMOS CLAVE Formación de acetales

La primera parte es una adición al grupo carbonilo catalizada por un ácido

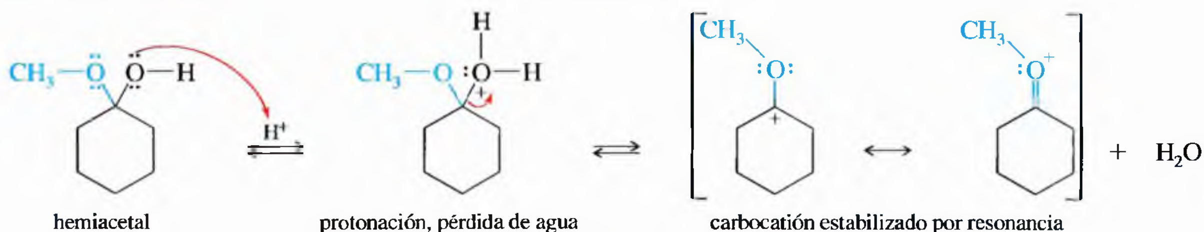
Paso 1: protonación. *Paso 2:* adición de alcohol. *Paso 3:* desprotonación.



(continuación)

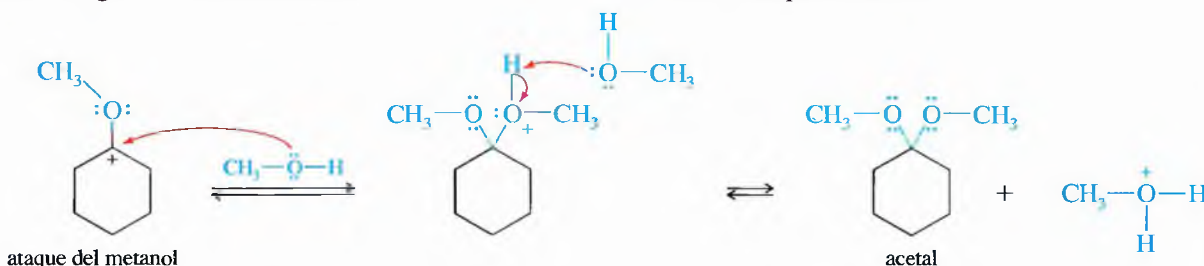
La segunda parte comienza como una deshidratación catalizada por un ácido

Paso 4: protonación. *Paso 5:* pérdida de agua.



hemiacetal protonación, pérdida de agua carbocatión estabilizado por resonancia

Paso 6: segunda adición de alcohol. *Paso 7:* desprotonación.



ataque del metanol acetal

PROBLEMA 18.29

Proponga un mecanismo para la reacción, catalizada por un ácido, del acetaldehído con etanol para dar lugar al dietil acetal del acetaldehído.

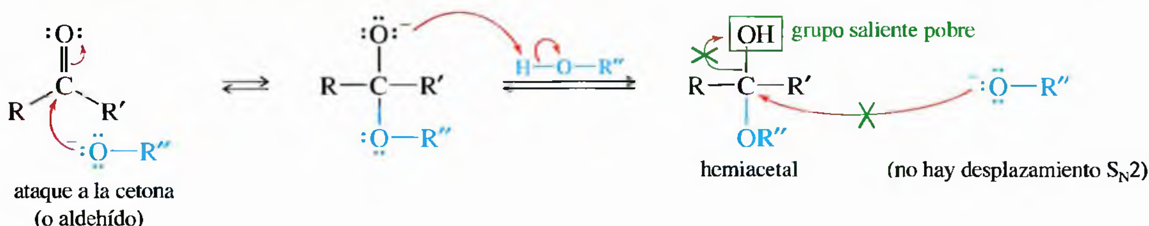
SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

La formación de acetales es uno de los mecanismos más importantes de este capítulo. Si se conocen los mecanismos elementales, se puede recordar este mecanismo como si estuviese formado por dos etapas:

1. adición nucleofílica, catalizada por un ácido, al carbonilo, y
2. mecanismo S_N1 por protonación y pérdida del grupo OH (en forma de agua), y posterior ataque de otra molécula de alcohol.

Como las hidrataciones pueden ser catalizadas por ácidos o por bases, uno se puede preguntar por qué la formación de acetales sólo está catalizada por ácidos. De hecho, el primer paso (formación del hemiacetal) puede estar catalizado por una base, lo que implica el ataque por un ión alcóxido y la protonación del alcóxido intermedio resultante. El segundo paso requiere la sustitución del grupo —OH del hemiacetal por el grupo alcohol —OR″. El ión hidróxido es un grupo saliente pobre para una reacción S_N2, por lo que el alcóxido no puede desplazar al grupo —OH. Esta sustitución se produce en condiciones ácidas, porque la protonación del grupo —OH y la pérdida de agua da lugar a un catión estabilizado por resonancia.

Intento de formación de un acetal catalizado por una base



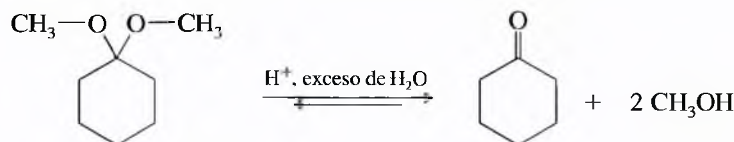
ataque a la cetona (o aldehído)

Equilibrio de formación de acetales La formación de acetales es reversible y la constante de equilibrio determina las proporciones de los reactivos y productos presentes en el equilibrio. Para los aldehídos sencillos, las constantes de equilibrio generalmente favorecen la formación del acetal; por ejemplo, la reacción, catalizada por un ácido, de acetaldehído con etanol produce un buen rendimiento de acetal.

Con los aldehídos impedidos y con la mayoría de las cetonas, las constantes de equilibrio favorecen a los compuestos carbonílicos en lugar de a los acetales. Para favorecer estas reacciones, se suele utilizar alcohol como disolvente y, de esta manera, se asegura que

esté en gran exceso. El agua que se forma como subproducto se elimina por destilación y así se desplaza el equilibrio hacia la derecha.

Por el contrario, la mayor parte de los acetales se hidrolizan agitándolos en una disolución acuosa diluida de ácido. El gran exceso de agua desplaza el equilibrio hacia la cetona o el aldehído. El mecanismo es el inverso al de la formación del acetal; por ejemplo, el dimetil acetal de la ciclohexanona se hidroliza cuantitativamente a ciclohexanona si se trata con un ácido diluido.



PROBLEMA 18.30

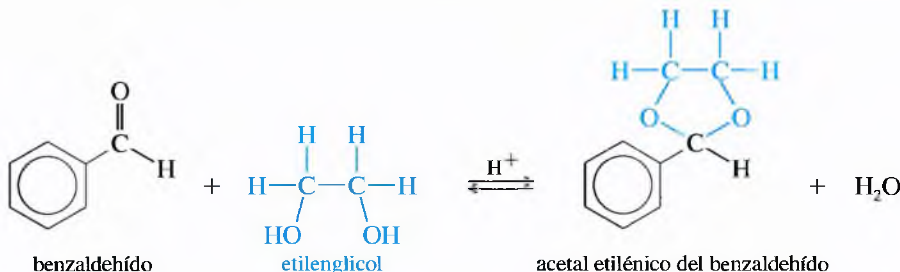
Proponga un mecanismo para la hidrólisis, catalizada por un ácido, del dimetil acetal de la ciclohexanona.

Acetales cíclicos La formación de un acetal utilizando como alcohol un diol da lugar a un acetal cíclico. Los acetales cíclicos suelen tener constantes de equilibrio más favorables, ya que hay una pérdida de entropía menor cuando dos moléculas (una cetona y un diol) condensan que cuando condensan tres moléculas (una cetona y dos moléculas de un alcohol). Para obtener acetales cíclicos se suele utilizar etilenglicol y a sus acetales se les denomina **acetales etilénicos** (o **cetales etilénicos**). El ditiano (Sección 18.8) y sus derivados alquilados son ejemplos de ditioacetales cíclicos (acetales sulfurados).

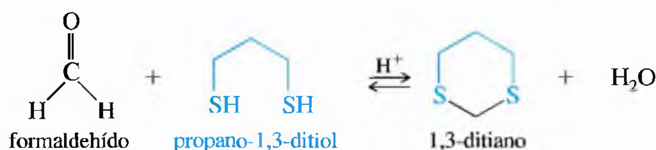
El acetónido de la fluocinolona es un acetal esteroide que se utiliza para el tratamiento de problemas de la piel, como eccema y soriasis. El grupo acetal disminuye la solubilidad en agua del esteroide precursor, por lo que de esta manera aumenta su efectividad y hace que ésta sea más duradera.



acetónido de la fluocinolona

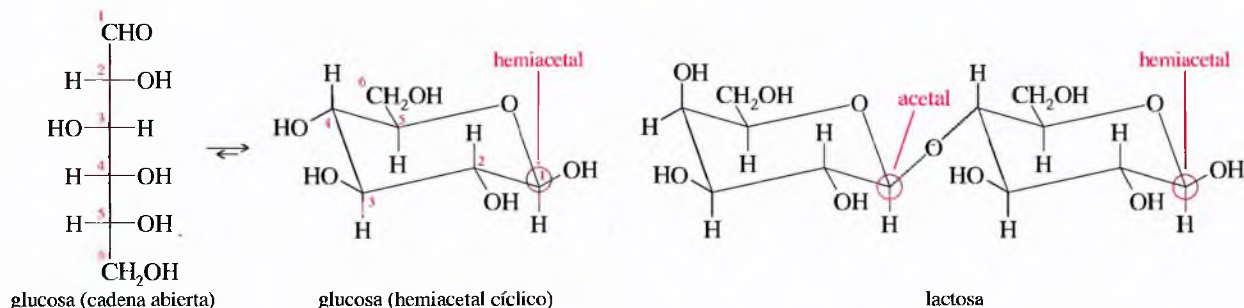


benzaldehído etilenglicol acetal etilénico del benzaldehído



formaldehído propano-1,3-ditiol 1,3-ditiano

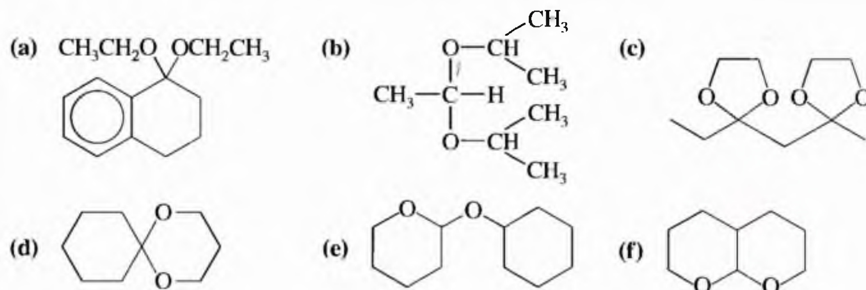
Carbohidratos Los azúcares y otros carbohidratos se suelen encontrar en la naturaleza como acetales cíclicos y hemiacetales. Por ejemplo, la glucosa es un azúcar de seis átomos de carbono que es más estable como hemiacetal; la lactosa es un disacárido (unión de dos azúcares) que está formada por un acetal y un hemiacetal. En el Capítulo 23 se hablará detalladamente de las estructuras de los carbohidratos.



glucosa (cadena abierta) glucosa (hemiacetal cíclico) lactosa

PROBLEMA 18.31

Explique a partir de qué alcoholes y compuestos carbonílicos se obtienen los siguientes productos:

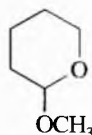


SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS
La formación de un acetal (o hemiacetal) no altera el estado de oxidación del átomo de carbono del grupo carbonílico. En un acetal, o hemiacetal, el átomo de carbono originalmente carbonílico es el que forma **dos** enlaces C—O.

ESTRATEGIAS PARA RESOLVER PROBLEMAS
Propuesta de mecanismos de reacción

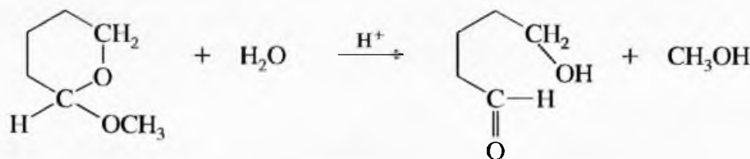
Para proponer mecanismos de reacción para la hidrólisis de un acetal se aplicarán los principios generales. Estos principios se han introducido en los Capítulos 7 y 11, y están resumidos en el Apéndice 4A. Recuerde que se deberían de representar todos los enlaces y los sustituyentes de cada átomo de carbono que esté implicado en un mecanismo. Se ha de representar cada paso por separado, utilizando flechas curvadas para indicar el movimiento de los pares de electrones (del nucleófilo al electrófilo).

Ahora el problema consiste en proponer un mecanismo para la hidrólisis, catalizada por un ácido, del siguiente acetal:



Este tipo de mecanismo está indicado para la catálisis ácida; por lo tanto, se ha de pensar que hay implicados electrófilos fuertes e intermedios catiónicos (posiblemente carbocationes), pero no nucleófilos fuertes o bases fuertes y, por supuesto, no hay carbaniones o radicales libres.

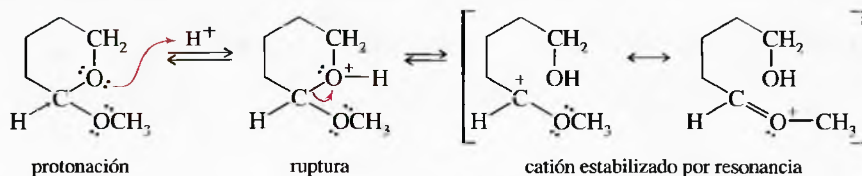
1. **Se han de considerar los esqueletos de carbono de los reactivos y productos, y decidir qué átomos de carbono de los productos derivan de los diferentes átomos de carbono de los reactivos.**
Primero se ha de decidir qué productos se forman por la hidrólisis del acetal. Cuando se trabaja con acetales y hemiacetales, cualquier átomo de carbono con *dos* enlaces C—O deriva de un grupo carbonilo. Se representa una ecuación en la que se muestran todos los átomos afectados. La ecuación indica la adición de agua (probablemente por un ataque nucleofílico) y la ruptura del anillo.



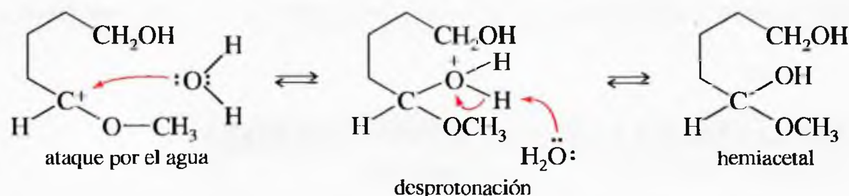
2. **Se ha de pensar si alguno de los reactivos es un electrófilo lo suficientemente fuerte para que reaccione sin ser activado. En caso contrario, se ha de pensar en cómo transformar uno de los reactivos en un electrófilo fuerte por protonación de un centro reactivo básico (base de Lewis), o complejación con un ácido de Lewis.**
Probablemente el reactivo no reaccione con el agua hasta que esté activado, y lo más seguro es que la activación se realice mediante protonación. Se puede protonar cualquier átomo de oxígeno. Se elige arbitrariamente el átomo de oxígeno que se protonará. El compuesto

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS
Para perder un grupo —OR u —OH en condiciones ácidas, considere la protonación del grupo y la pérdida de una molécula neutra para formar un carbocatión.

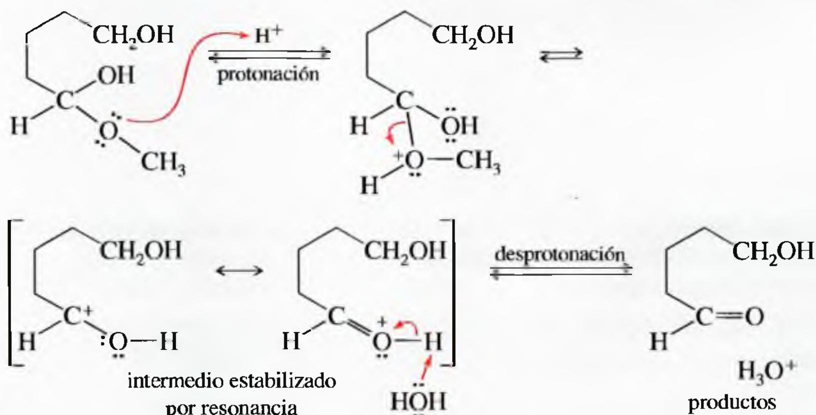
protonado es el indicado para que se produzca la ruptura del anillo y se obtenga un catión estabilizado (fuertemente electrofílico).



3. **Considere cómo un centro nucleófilo de otro reactivo puede atacar el electrófilo fuerte para formar el enlace que se necesita en el producto. Represente la estructura del producto en el que se ha formado este enlace.**
El ataque del agua al catión da lugar a un hemiacetal protonado.



4. **Se ha de considerar cómo el producto del ataque nucleofílico se puede transformar en el producto final (si tiene el esqueleto de carbono apropiado) o puede ser reactivado para formar otro enlace que se necesite en el producto.**
Al igual que se puede eliminar un grupo —OH mediante protonación y pérdida de agua, también se puede eliminar el grupo —OCH_3 por protonación y pérdida de metanol. El producto resultante de estas protonaciones sería:



5. **Represente todos los pasos del mecanismo, utilizando flechas curvadas para mostrar el movimiento de los electrones.**
El mecanismo completo se obtiene combinando las ecuaciones anteriores. Se debería escribir este mecanismo para repasar todos los pasos que están implicados en él.

Como práctica para proponer mecanismos de reacciones, haga los Problemas 18.32 y 18.33, para completar los cinco pasos que se han propuesto en esta sección.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

El mecanismo de una reacción inversa generalmente es el mecanismo inverso de la reacción inicial, en el caso de que se produzca en condiciones similares. Si se conoce el mecanismo de la formación de un acetal, se puede escribir el mecanismo de su hidrólisis, utilizando los mismos intermedios en orden inverso.

PROBLEMA 18.32

En el mecanismo para la hidrólisis del acetal, indicada anteriormente, primero fue protonado el átomo de oxígeno, a continuación hubo ruptura del anillo y, por último, se eliminó el grupo metoxilo. El mecanismo también se podría haber realizado protonando primero el átomo de oxígeno del grupo metoxilo, seguido de la ruptura del anillo. Represente este mecanismo alternativo.

PROBLEMA 18.33

(a) Proponga un mecanismo para la reacción, catalizada por un ácido, de la ciclohexanona con etilenglicol para dar lugar al acetal etilénico de la ciclohexanona.
(b) Proponga un mecanismo para la hidrólisis, catalizada por un ácido, del acetal etilénico de la ciclohexanona.

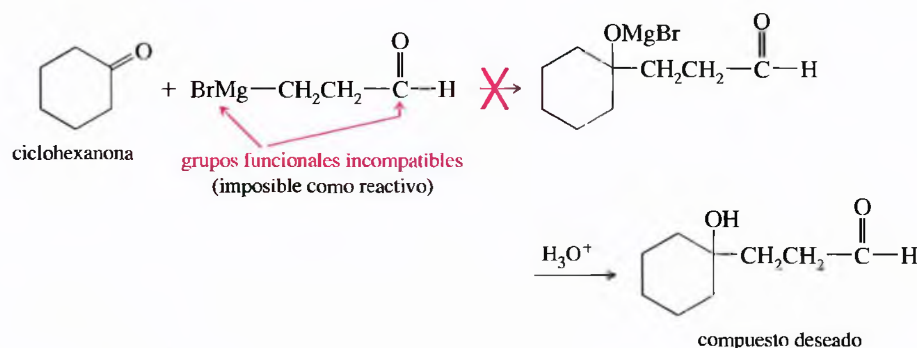
(c) Compare los mecanismos de los apartados (a) y (b). Si se comparan en orden inverso, ¿qué similitud hay entre ellos?
(d) Proponga un mecanismo para la hidrólisis, catalizada por un ácido, del compuesto representado en el apartado (f) del Problema 18.31.

18.19 El uso de acetales como grupos protectores

Los acetales se hidrolizan en condiciones ácidas, pero son estables frente a las bases fuertes y nucleófilos. Los acetales se obtienen fácilmente a partir de las cetonas y los aldehídos correspondientes, y se pueden volver a transformar en estos compuestos carbonílicos. Esta fácil interconversión hace que los acetales sean unos **grupos protectores** atractivos para prevenir que las cetonas y los aldehídos reaccionen con bases fuertes y con nucleófilos.

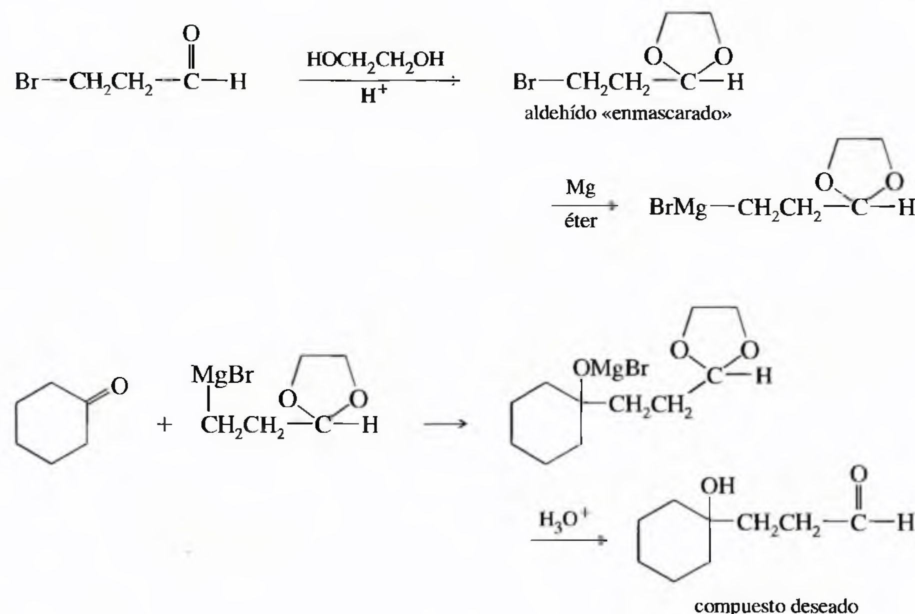
Como ejemplo se puede considerar la síntesis que se propone a continuación. El reactivo de Grignard que se necesita no se puede sintetizar, ya que el grupo carbonilo reaccionaría con el grupo organometálico nucleofílico.

Síntesis propuesta

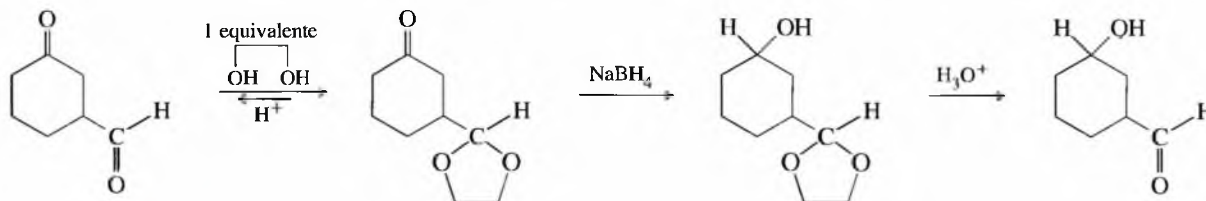


Sin embargo, si se protege el aldehído como acetal, no reacciona frente a un reactivo de Grignard. El β-bromoaldehído «enmascarado» se convierte en reactivo de Grignard, lo que permite que reaccione con la ciclohexanona. Un ácido diluido protona el alcóxido para formar un alcohol e hidroliza el acetal para dar lugar al aldehído desprotegido.

Síntesis real

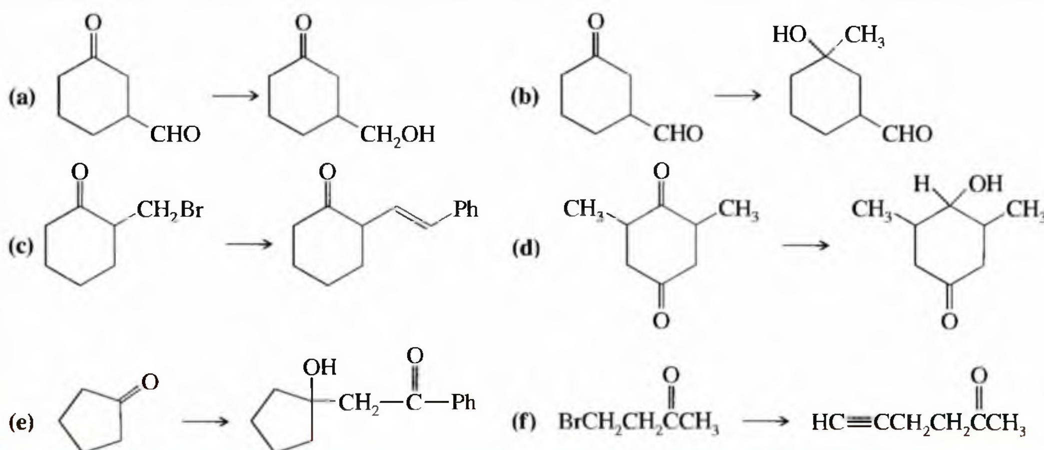


Formación selectiva de acetales Debido a que los aldehídos forman acetales con más rapidez que las cetonas, se puede proteger selectivamente un aldehído en presencia de una cetona. Esta protección selectiva hace que la cetona quede disponible para una modificación en condiciones neutras o básicas, sin perturbar al grupo aldehído (más reactivo). El ejemplo siguiente muestra la reducción de una cetona en presencia de un aldehído:



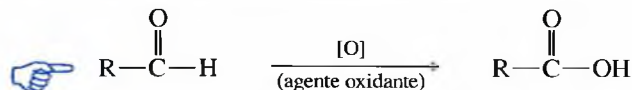
PROBLEMA 18.34

Explique cómo llevaría a cabo las síntesis siguientes. Se puede utilizar cualquier reactivo adicional que se necesite.

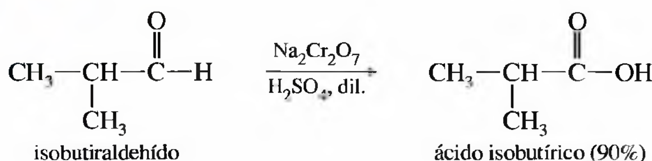


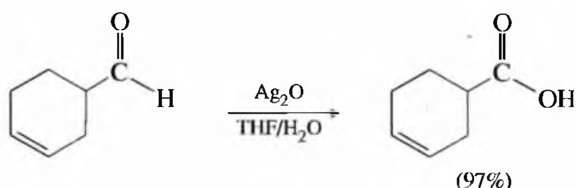
18.20 Oxidación de aldehídos

Al contrario que las cetonas, los aldehídos se pueden oxidar fácilmente a ácidos carboxílicos utilizando oxidantes comunes, como el ácido crómico, trióxido de cromo, permanganato y peroxiácidos. Los aldehídos se oxidan con tanta facilidad, que se ha de evitar que contengan oxígeno disuelto cuando están embotellados, así como evitar que se produzcan oxidaciones lentas por contacto con el oxígeno atmosférico. Como los aldehídos se oxidan tan fácilmente, agentes oxidantes tan débiles como el Ag_2O los pueden oxidar selectivamente en presencia de otros grupos funcionales.



Ejemplos

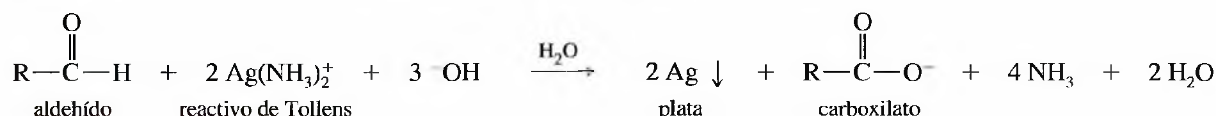




El ensayo de Tollens generalmente se realiza a pequeña escala (p. 819), pero puede formarse un espejo de plata incluso en un recipiente grande (como el de la imagen).

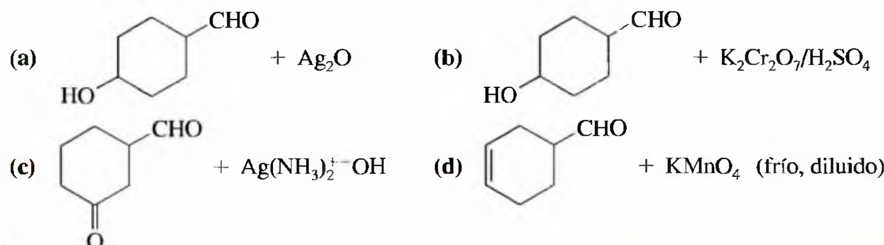


El ión plata, Ag^+, oxida los aldehídos selectivamente **(prueba de Tollens).** La **prueba de Tollens** consiste en añadir una solución de complejo amoniacal de plata **(reactivo de Tollens)** a un compuesto desconocido. Si éste posee un grupo aldehído, se produce su oxidación y la reducción del ión plata a plata metálica, formándose una suspensión negra o un espejo de plata en el interior del tubo de ensayo (o del matraz). Los hidrocarburos simples, éteres, cetonas e incluso los alcoholes no reaccionan con el reactivo de Tollens.



PROBLEMA 18.35

Prediga los productos mayoritarios de las siguientes reacciones:



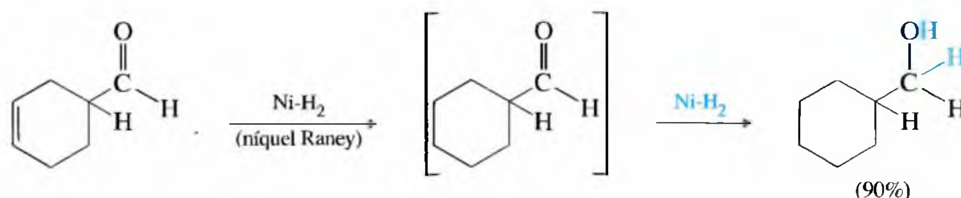
18.21 Otras reducciones de cetonas y aldehídos

18.21A Hidrogenación catalítica

Las cetonas y los aldehídos con frecuencia se reducen con borohidruro de sodio (*véase* Secciones 10.11 y 18.12). El borohidruro de sodio ($NaBH_4$) reduce las cetonas a alcoholes secundarios y los aldehídos a alcoholes primarios. Estas reducciones también se pueden llevar a cabo con el hidruro de litio y aluminio ($LiAlH_4$), pero es un agente reductor más poderoso y es más difícil trabajar con él.

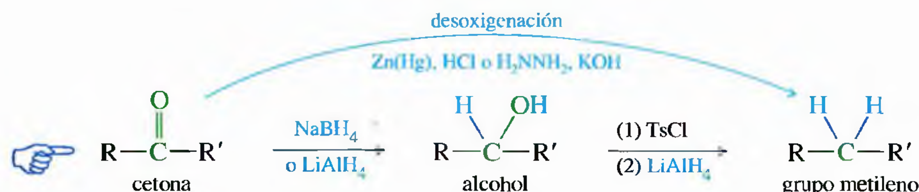
Igual que los dobles enlaces de los alquenos, los dobles enlaces carbonílicos también se pueden reducir mediante hidrogenación catalítica; sin embargo, la hidrogenación catalítica es más lenta con los grupos carbonilo que con los dobles enlaces olefínicos. Antes de que se dispusiese de borohidruro de sodio, se solían utilizar hidrogenaciones catalíticas par reducir las cetonas y los aldehídos, pero también se reducían los dobles enlaces olefínicos. En el laboratorio, se prefiere utilizar borohidruro de sodio en lugar de hidrogenación catalítica, ya que reduce las cetonas y los aldehídos con más rapidez que las olefinas, y no se necesita un equipo complicado para la manipulación de gases, como sucede con las hidrogenaciones; sin embargo, la hidrogenación catalítica todavía es muy utilizada en la industria, ya que el H_2 es mucho más barato que el $NaBH_4$ y los equipos de hidrogenación catalítica a presión son asequibles industrialmente.

El catalizador que se suele utilizar con más frecuencia para la hidrogenación catalítica de cetonas y aldehídos es el **níquel Raney**. El níquel Raney consiste en níquel finamente dividido que tiene adsorbido en su superficie gran cantidad de hidrógeno. El níquel Raney se obtiene por tratamiento de una aleación de níquel y aluminio con una solución concentrada de hidróxido de sodio. El aluminio de la aleación reacciona con hidróxido sódico para formar aluminato de sodio con liberación de hidrógeno. Como resultado, queda níquel finamente dividido (polvo) saturado de hidrógeno. También se suelen utilizar Pt y Rh como catalizadores para la hidrogenación de cetonas y aldehídos.

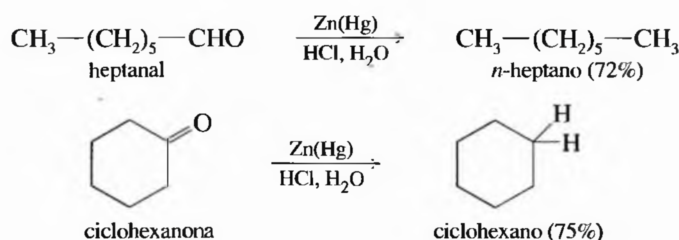


18.21B Desoxigenación de cetonas y aldehídos

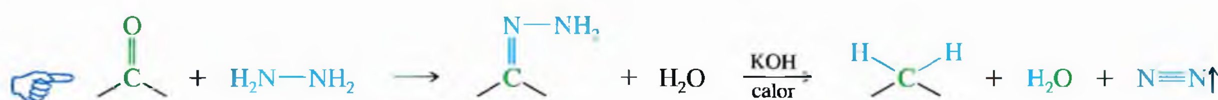
La *desoxigenación* consiste en sustituir el átomo de oxígeno del grupo carbonilo de una cetona o aldehído por dos átomos de hidrógeno, reduciendo el grupo carbonilo a grupo metileno pasando por alcohol. La siguiente ecuación compara la desoxigenación con las reducciones mediadas por hidruros que conducen a alcoholes.



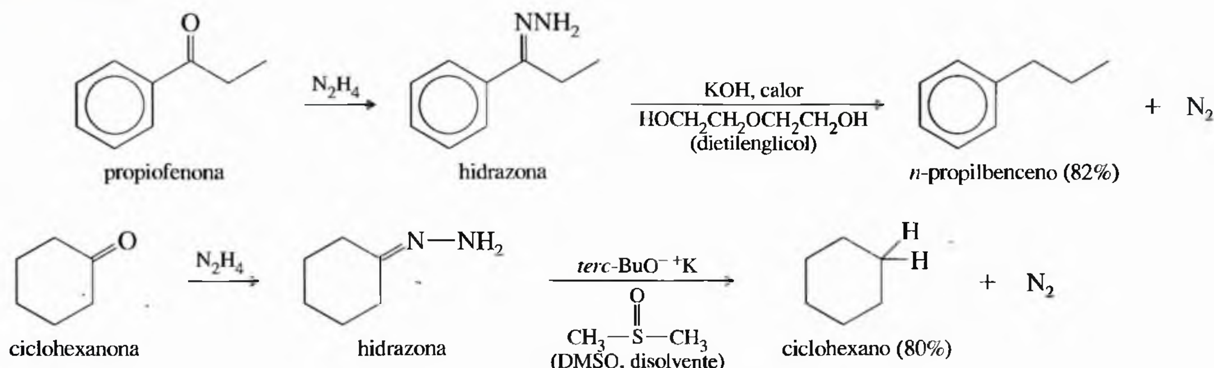
Reducción de Clemmensen (revisión) La **reducción de Clemmensen** se suele utilizar para transformar acilbencenos (de la acilación de Friedel-Crafts, Sección 17.11B) en alquilbencenos, pero también se puede utilizar con cetonas y aldehídos que no sean sensibles a los ácidos. Se calienta el compuesto carbonílico con un exceso de amalgama de zinc (zinc tratado con mercurio) y ácido clorhídrico. La reducción se produce en la superficie del zinc, mediante un mecanismo complejo.



Reducción de Wolff-Kishner Los compuestos que no se pueden tratar con ácido, en caliente, se pueden desoxigenar mediante la **reducción de Wolff-Kishner**. La cetona o el aldehído se transforman en su hidrazona, la cual se calienta con una base fuerte como el KOH o el *terc*-butóxido de potasio. Se utiliza el etilenglicol, dietilenglicol u otro disolvente de punto de ebullición alto, ya que en el segundo paso se necesita una temperatura alta.



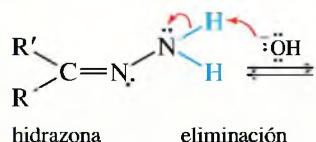
Ejemplos



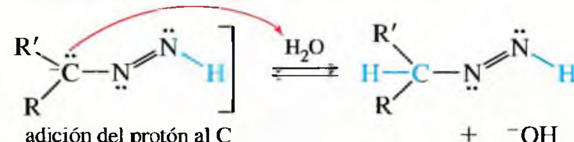
El mecanismo para la formación de una hidrazona es el mismo que el mecanismo para la formación de una imina (Sección 18.16). El paso de reducción implica a dos intermedios tautoméricos en los que se transfiere un átomo de hidrógeno del nitrógeno al carbono. En esta solución fuertemente básica, se espera que la transferencia desde el N al C se produzca por la pérdida de un protón del nitrógeno, seguida de la reprotonación del carbono. Una segunda desprotonación da lugar a un intermedio en el que se pierde nitrógeno y se forma un carbanión. Este carbanión se protona rápidamente y se forma el producto.

MECANISMO Reducción de Wolff-Kishner

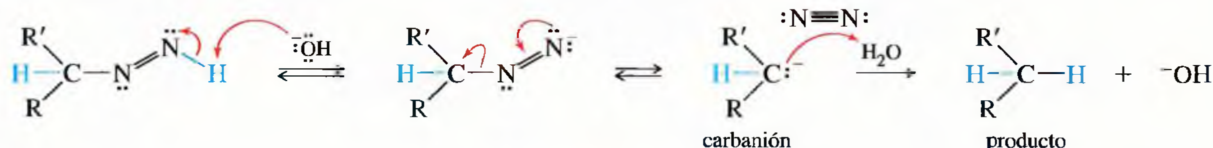
Paso 1: desprotonación del N. *Paso 2:* reprotonación del C.



eliminación



Paso 3: eliminación del segundo protón del N. *Paso 4:* pérdida de N_2. *Paso 5:* protonación.

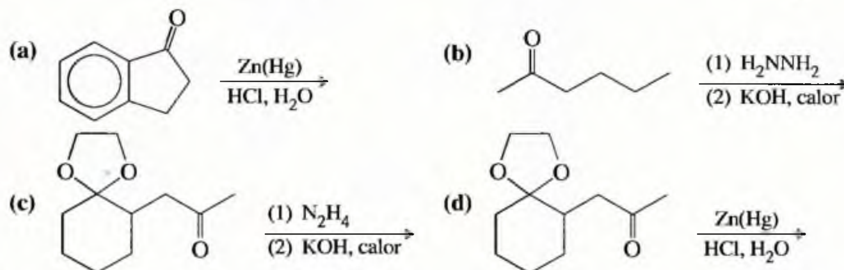


PROBLEMA 18.36

Proponga un mecanismo para las dos partes de la reducción de Wolff-Kishner de la ciclohexanona: la formación de la hidrazona y la reducción, catalizada por una base, con la eliminación de nitrógeno gaseoso.

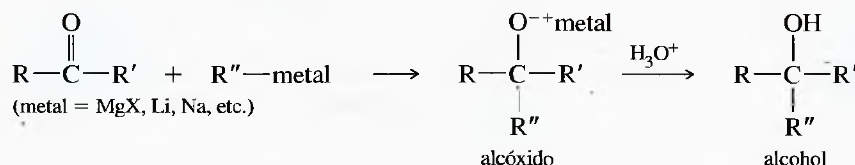
PROBLEMA 18.37

Prediga los productos mayoritarios de las siguientes reacciones:

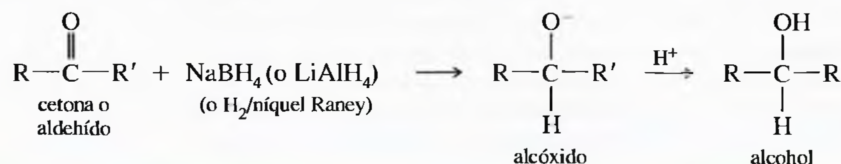


RESUMEN Reacciones de cetonas y aldehídos

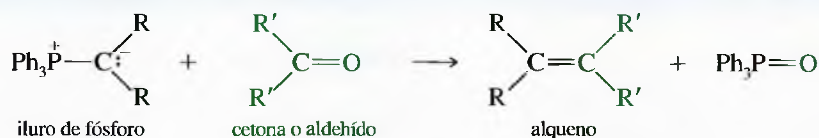
1. Adición de reactivos organometálicos (Secciones 9.7B y 10.9)



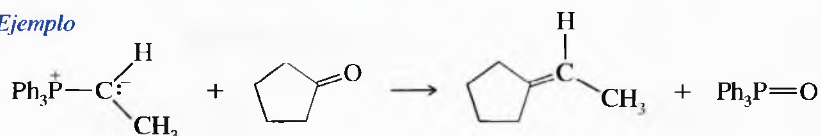
2. Reducción (Secciones 10.12 y 18.21A)



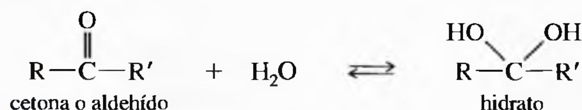
3. Reacción de Wittig (Sección 18.13)



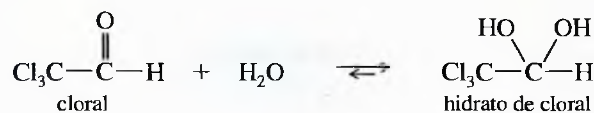
Ejemplo



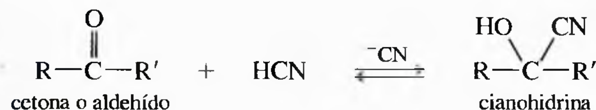
4. Hidratación (Sección 18.14)



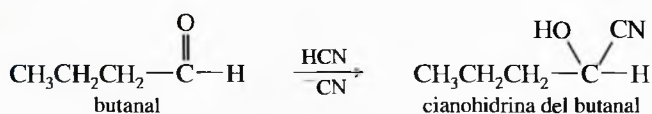
Ejemplo



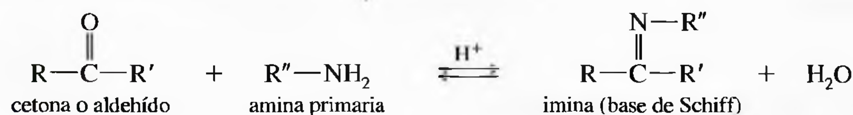
5. Formación de cianohidrinas (Sección 18.15)



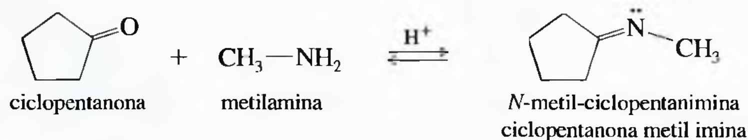
Ejemplo



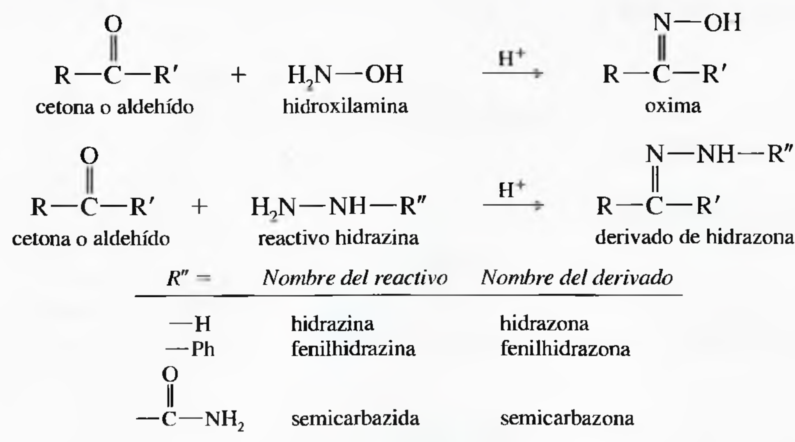
6. Formación de iminas (Sección 18.16)



Ejemplo

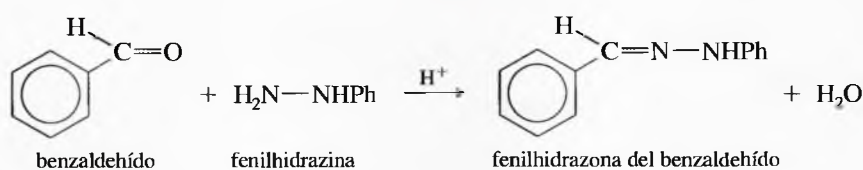


7. Formación de oximas e hidrazonas (Sección 18.17)

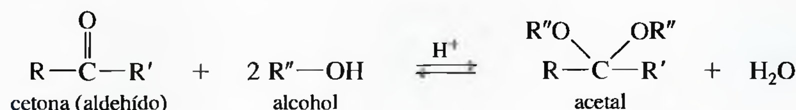


R″ =	*Nombre del reactivo*	*Nombre del derivado*
—H	hidrazina	hidrazona
—Ph	fenilhidrazina	fenilhidrazona
—C(=O)—NH_2	semicarbazida	semicarbazona

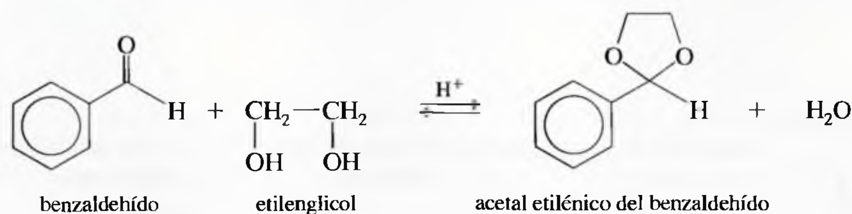
Ejemplo



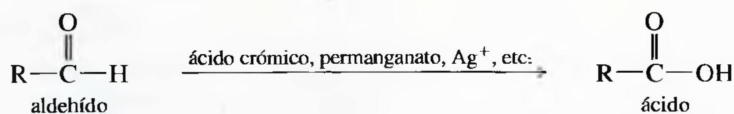
8. Formación de acetales (Sección 18.18)



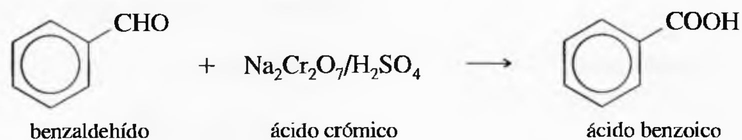
Ejemplo



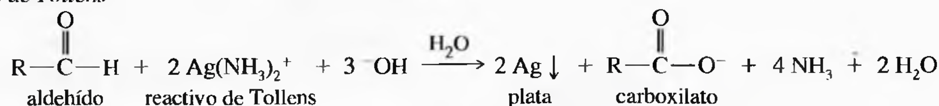
9. Oxidación de aldehídos (Sección 18.20)



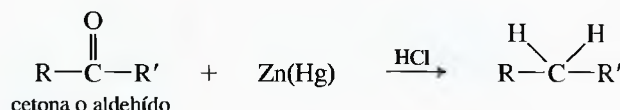
Ejemplo



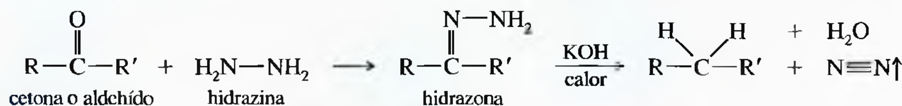
Ensayo de Tollens



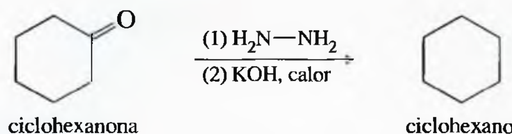
10. Reacciones de desoxigenación
    (*a*) *Reducción de Clemmensen* (Secciones 17.11B y 18.21B)



    (*b*) *Reducción de Wolff-Kishner* (Sección 18.21B)



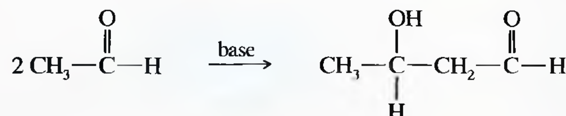
Ejemplo



11. Reacciones de cetonas y aldehídos en posición
    (Este grupo amplio de reacciones se tratará en el Capítulo 22.)

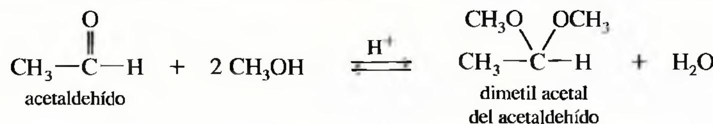
Ejemplo

Condensación aldólica



Glosario del Capítulo 18

Acetal Derivado de un aldehído o de una cetona con dos grupos alcóxido insertados en el carbono carbonílico original. Al acetal de una cetona también se le suele denominar **cetal.** (p. 812)

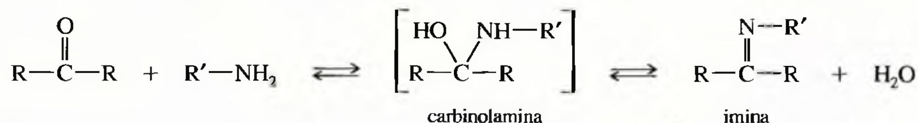


Acetal etilénico (cetal etilénico): acetal cíclico que utiliza como alcohol etilenglicol. (p. 814)

Adición nucleofílica Adición de un reactivo a un enlace múltiple producido por el ataque de un nucleófilo al extremo electrofílico del enlace múltiple. En este capítulo corresponde a la adición de un nucleófilo y un protón al enlace C═O. (p. 797)

Aldehído Compuesto que contiene un grupo carbonilo enlazado a un grupo alquilo (o arilo) y a un átomo de hidrógeno. (p. 774)

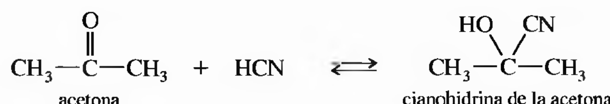
Carbinolamina Intermedio en la formación de una imina. Tiene una amina y un grupo hidroxilo enlazado al mismo átomo de carbono. (p. 808)



Cetal Nombre común para los acetales de las cetonas. El término *cetal* se ha eliminado recientemente de la nomenclatura IUPAC. (p. 812)

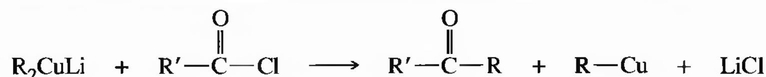
Cetona Compuesto que contiene un grupo carbonilo enlazado a dos grupos alquilo o arilo. (p. 774)

Cianohidrina Compuesto con un grupo hidroxilo y un grupo ciano en el mismo átomo de carbono. Las cianohidrinas generalmente se obtienen por la reacción de una cetona o aldehído con HCN. (p. 806)

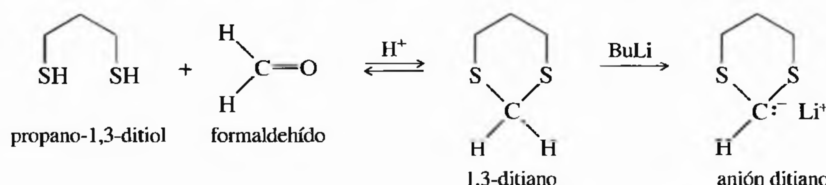


Condensación Reacción en la que dos o más compuestos orgánicos se unen, generalmente con la pérdida de una molécula pequeña como el agua. (p. 807)

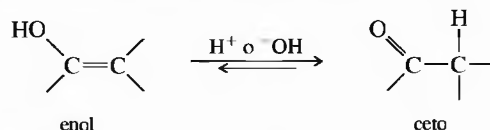
Dialquilcuprato de litio (reactivo de Gilman) Reactivo organometálico que reacciona con los haluros de alquilo y haluros de acilo (cloruros de ácido). (p. 794)



Ditiano (1,3-ditiano) Ditioacetal del formaldehído que es suficientemente ácido como para ser desprotonado por bases fuertes. *Véase* Sección 18.8. (p. 791)



Enol Alcohol vinílico. Los enoles sencillos generalmente se tautomerizan a sus formas ceto. (p. 790)

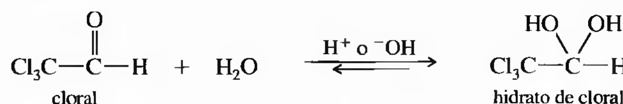


Grupo carbonilo Grupo funcional C=O. (p. 774)

Grupo protector Grupo que se utiliza para prevenir que un grupo funcional reaccione mientras que otra parte de la molécula está siendo modificada. El grupo protector al final se suele eliminar, dejando libre el grupo funcional original. (p. 817)

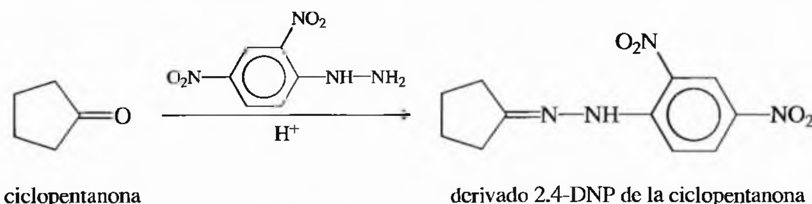
Hemiacetal Derivado de un aldehído o cetona similar a un acetal, pero con sólo un grupo alcoxido y un grupo hidroxilo en el átomo de carbono carbonílico original. (p. 812)

Hidrato (de un aldehído o cetona) Diol geminal que se forma por la adición de agua a un doble enlace carbonílico. (p. 804)

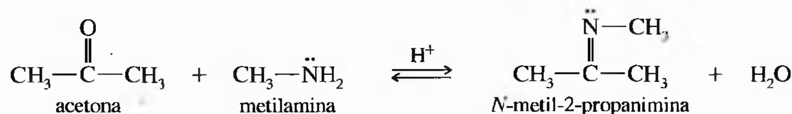


Hidrazona Compuesto que contiene el grupo $C{=}N{-}NH_2$, formado por la reacción de una cetona o un aldehído con hidrazina. (p. 810)

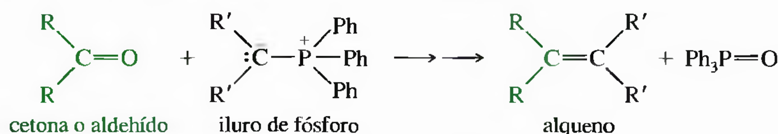
Derivado 2,4-DNP: hidrazona obtenida a partir de la 2,4-dinitrofenilhidrazina. (p. 810)



Imina Compuesto con un doble enlace carbono-nitrógeno, formado por la reacción de una cetona o un aldehído con una amina primaria. A las iminas sustituidas se las suele denominar **bases de Schiff**. (p. 807)



Níquel Raney Níquel finamente dividido que lleva adsorbido hidrógeno. Se obtiene tratando una aleación de aluminio y níquel con hidróxido de sodio concentrado. El aluminio reacciona y desprende hidrógeno, y el níquel queda pulverizado y saturado de hidrógeno. (p. 819)
Nitrilo Compuesto que contiene el grupo ciano, $-C\equiv N$. (p. 793)
Oxima Compuesto que contiene el grupo $C{=}N{-}OH$, formado por la reacción de una cetona o aldehído, e hidroxilamina. (p. 810)
Prueba de Tollens Prueba que se realiza a los aldehídos: se añade **reactivo de Tollens**, formado por un complejo de plata y amoniaco $[Ag(NH_3)_2{}^{+}\ {}^{-}OH]$, y se obtiene un carboxilato y un espejo de plata en la parte interior del matraz de reacción. (p. 819)
Reacción de Wittig Reacción de un aldehído o cetona con iluro de fósforo para formar un alqueno. Es una de las síntesis de alquenos más versátil. (p. 800)



Iluro: molécula neutra que contiene un átomo de carbono con carga negativa enlazado a un heteroátomo con carga positiva. Un iluro de fósforo es la especie nucleofílica de la reacción de Wittig. (p. 801)

Reducción de Clemmensen Desoxigenación de una cetona o un aldehído por tratamiento con amalgama de zinc y HCl diluido. (p. 820)
Reducción de Wolff-Kishner Desoxigenación de una cetona o un aldehído, a través de una hidrazona intermedia, seguida por el tratamiento con una base fuerte. (p. 820)
Reordenamiento de McLafferty En espectrometría de masas, es la pérdida de un fragmento de alqueno debido al reordenamiento cíclico de un compuesto carbonilo que tiene hidrógenos en γ. (p. 783)
Semicarbazona Compuesto que contiene el grupo $C{=}N{-}NH{-}CONH_2$, formado por la reacción de una cetona o aldehído con semicarbazida. (p. 810)

Pautas esenciales para resolver los problemas del Capítulo 18

1. Nombrar las cetonas y los aldehídos, y representar sus estructuras.
2. Interpretar los espectros de IR, RMN, UV y de masas de las cetonas y los aldehídos, y utilizar la información espectral para determinar las estructuras.
3. Escribir las ecuaciones de la síntesis de las cetonas y aldehídos a partir de alcoholes, alquenos, alquinos, ácidos carboxílicos, nitrilos, cloruros de ácido, ditianos y compuestos aromáticos.
4. Proponer síntesis efectivas, en un solo paso y en múltiples pasos, de cetonas y aldehídos.
5. Predecir los productos de las reacciones de cetonas y aldehídos con los siguientes tipos de compuestos (proponer los mecanismos cuando sea necesario):
   - **(a)** Hidruros como agentes reductores; reactivos de Clemmensen y Wolff-Kishner.
   - **(b)** Reactivos de Grignard y organolíticos.
   - **(c)** Iluros de fósforo.
   - **(d)** Agua.
   - **(e)** Cianuro de hidrógeno.
   - **(f)** Amoniaco y aminas primarias.
   - **(g)** Hidroxilamina y derivados de hidrazina.
   - **(h)** Alcoholes.
   - **(i)** Agentes oxidantes.
6. Utilizar los conocimientos sobre los mecanismos de las reacciones de cetonas y aldehídos para proponer los mecanismos y los productos que se obtienen en reacciones similares que no se han visto con anterioridad.
7. Indicar cómo se transforman las cetonas y los aldehídos en otros grupos funcionales.
8. Utilizar el análisis retrosintético para proponer síntesis efectivas en múltiples pasos, utilizando cetonas y aldehídos como intermedios, y protegiendo el grupo carbonilo si es necesario.

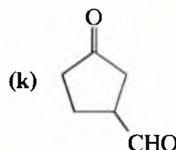
Problemas

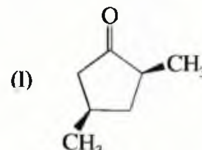
18.38 Defina cada uno de los términos siguientes y ponga un ejemplo.

(a) cetona **(b)** aldehído **(c)** forma enólica **(d)** cianohidrina
(e) imina **(f)** hidrato **(g)** carbinolamina **(h)** oxima
(i) fenilhidrazona **(j)** derivado 2,4-DNP **(k)** semicarbazona **(l)** acetal
(m) reacción de Wittig **(n)** 1,3-ditiano **(o)** hemiacetal **(p)** prueba de Tollens
(q) reducción de Wolff-Kishner **(r)** reducción de Clemmensen **(s)** cetal **(t)** acetal etilénico

18.39 Nombre las siguientes cetonas y aldehídos. En el caso de que sea posible, diga el nombre común y el nombre sistemático de la IUPAC.

(a) $CH_3CO(CH_2)_4CH_3$ **(b)** $CH_3(CH_2)_2CO(CH_2)_2CH_3$
(c) $CH_3(CH_2)_5CHO$ **(d)** PhCOPh
(e) $CH_3CH_2CH_2CHO$ **(f)** CH_3COCH_3
(g) $CH_3CH_2CHBrCH_2CH(CH_3)CHO$ **(h)** $Ph{-}CH{=}CH{-}CHO$
(i) $CH_3CH{=}CH{-}CH{=}CH{-}CHO$ **(j)** $CH_3CH_2COCH_2CHO$

(k) 

(l) 

18.40 Disponga los siguientes compuestos carbonílicos por orden creciente respecto a sus constantes de equilibrio de hidratación.

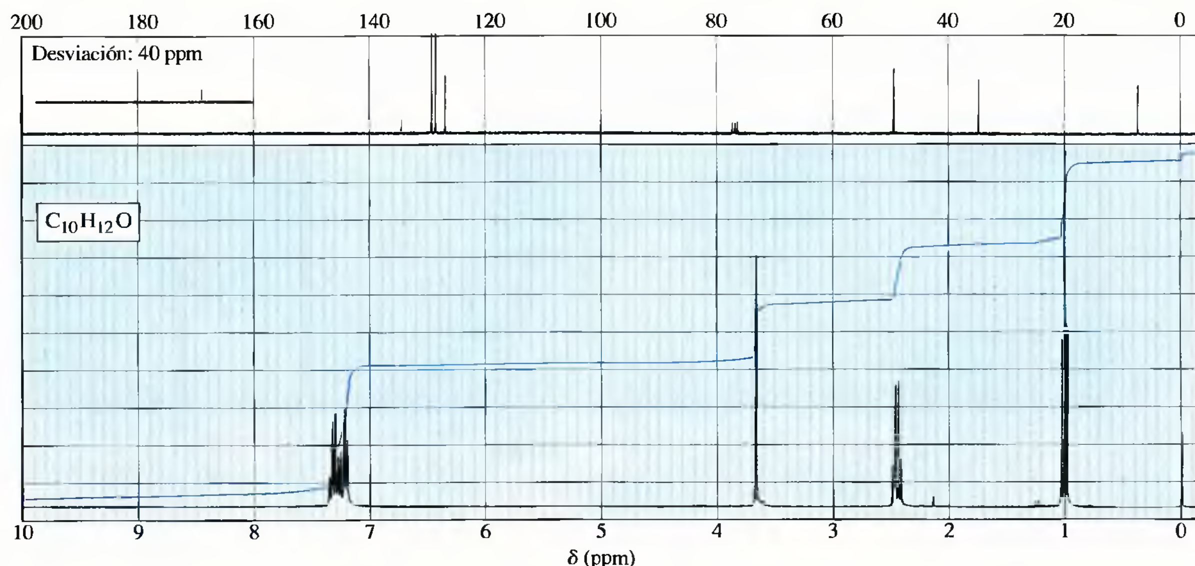

CH_3COCH_2Cl $ClCH_2CHO$ CH_2O CH_3COCH_3 CH_3CHO

18.41 Represente el espectro de RMN de protón que se espera para el 3,3-dimetilbutanal.

18.42 Prediga los valores de $\lambda_{máx}$ para las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$ del espectro de UV del 3-metilciclohex-2-enona.

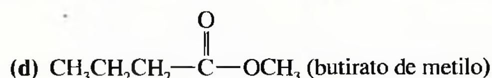
18.43 Un compuesto de fórmula $C_6H_{10}O$ sólo muestra dos absorciones en el espectro de RMN de protón: un singulete a 2.67 ppm y un singulete a 2.15 ppm. Estas absorciones tienen una relación entre sus áreas de 2 : 3. El espectro de IR presenta una absorción intensa a 1 708 cm^{-1}. Proponga una estructura para este compuesto.

18.44 A continuación se representa el espectro de RMN de protón de un compuesto de fórmula $C_{10}H_{12}O$. Este compuesto reacciona con una solución ácida de 2,4-dinitrofenilhidrazina y se obtiene un derivado cristalino que da negativa la prueba de Tollens. Proponga una estructura para este compuesto y diga a qué corresponde cada uno de los picos del espectro.



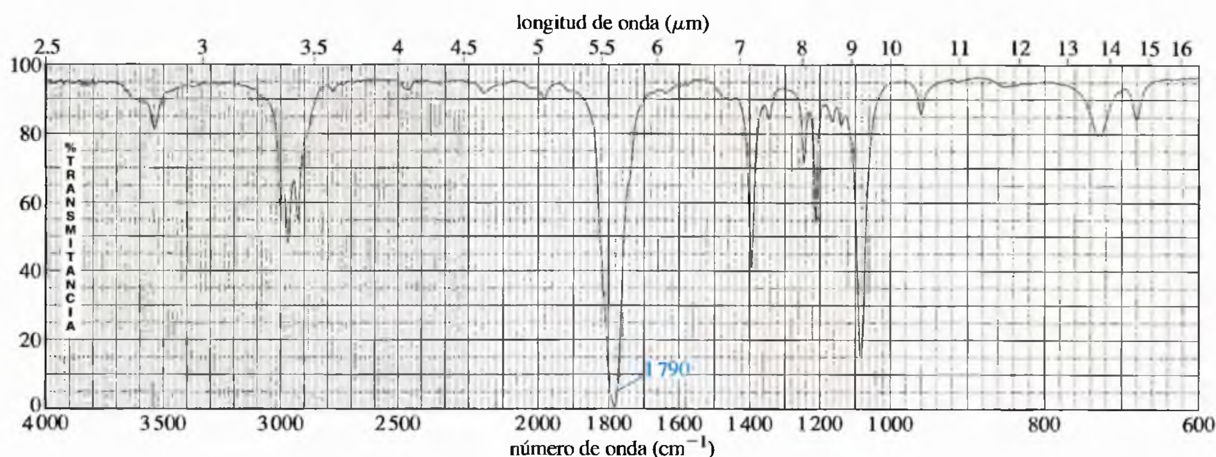
18.45 Los compuestos siguientes experimentan reordenamientos de McLafferty en el espectrómetro de masas. Prediga las masas de los fragmentos cargados que se obtienen.

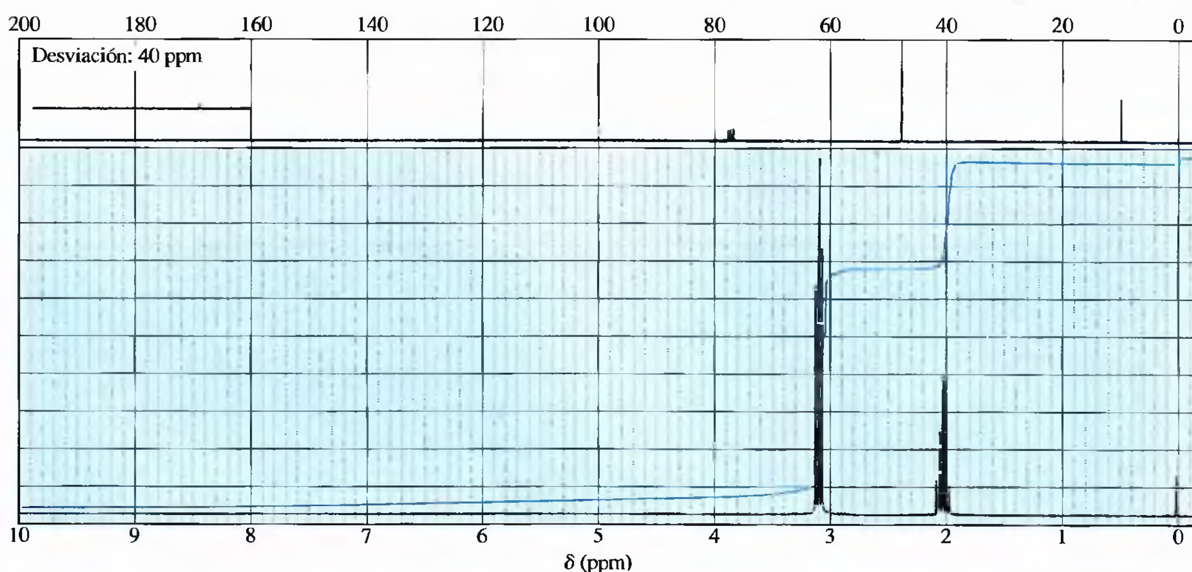
(a) pentanal **(b)** 3-metil-2-pentanona **(c)** 3-metilpentanal



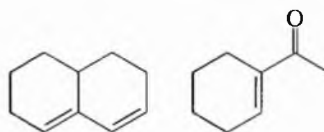
18.46 Un compuesto desconocido da positiva la prueba de la 2,4-dinitrofenilhidrazina y negativa la prueba de Tollens. En el espectro de masas se observan iones prominentes a m/z = 128, 100, 86, 85 y 71. Diga cuál de las siguientes estructuras es la más probable: 2-octanona; 4-octanona; 2-octen-3-ol; 5-propoxi-1-pentanol. Explique qué fragmentaciones dan lugar a los iones observados.

18.47 Un compuesto desconocido da lugar a un ión molecular de m/z = 70 en el espectro de masas. Reacciona con hidrocloruro de semicarbazida para formar un derivado cristalino, pero da negativa la prueba de Tollens. A continuación están representados los espectros de RMN e IR. Proponga una estructura para este compuesto y asigne, en la molécula, a qué corresponde cada uno de los picos de las absorciones en los espectros. Explique por qué la señal a 1 790 cm^{-1} del espectro de IR aparece a una frecuencia inusual.





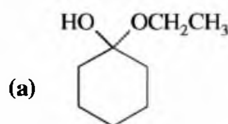
18.48 Los compuestos siguientes son fácilmente diferenciables por su espectro de UV:

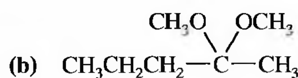


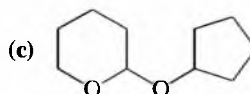
(a) Prediga los valores de $\lambda_{máx}$ para estos compuestos.

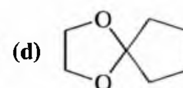
(b) Explique por qué se utiliza el espectro de UV para distinguir estos dos compuestos.

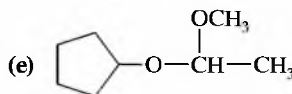
18.49 Para cada uno de los siguientes compuestos:
(1) Nombre el grupo funcional.
(2) Diga qué compuesto(s) se obtienen a partir de una hidrólisis completa.

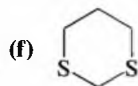
(a) 

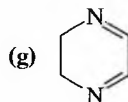
(b) 

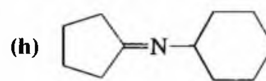
(c) 

(d) 

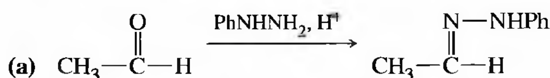
(e) 

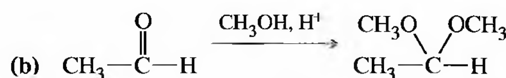
(f) 

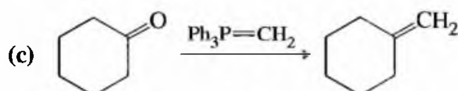
(g) 

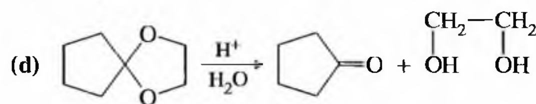
(h) 

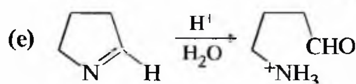
18.50 Proponga mecanismos para las siguientes reacciones:

(a) 

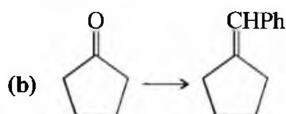
(b) 

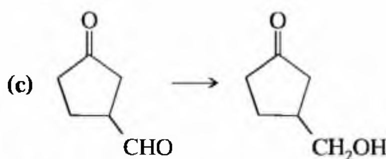
(c) 

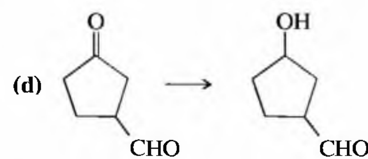
(d) 

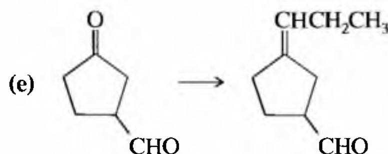
(e) 

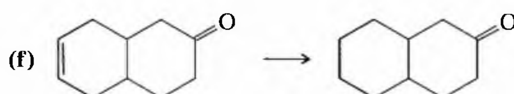
18.51 Explique cómo se llevarían a cabo las siguientes síntesis, con eficacia y buen rendimiento. Se puede utilizar cualquier reactivo que se precise.
(a) acetaldehído → ácido láctico, $CH_3CH(OH)COOH$

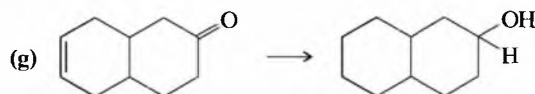
(b) 

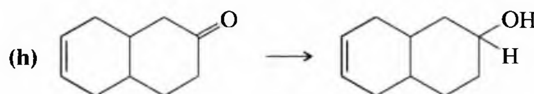
(c) 

(d) 

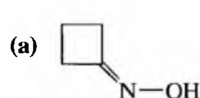
(e) 

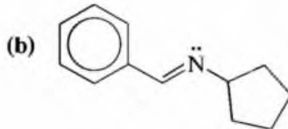
(f) 

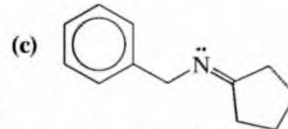
(g) 

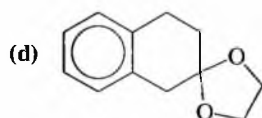
(h) 

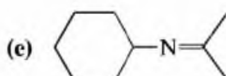
18.52 Explique cómo sintetizaría los siguientes derivados a partir de compuestos carbonílicos adecuados.

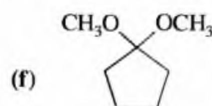
(a) 

(b) 

(c) 

(d) 

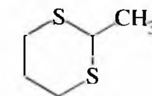
(e) 

(f) 

18.53 Represente las estructuras de los siguientes derivados:
(a) La 2,4-dinitrofenilhidrazona del benzaldehído.
(b) La semicarbazona del ciclobutano.
(c) La oxima de la ciclopropanona.
(d) El cetal etilénico de la 3-hexanona.
(e) El dimetil acetal del acetaldehído.
(f) El metil hemiacetal del formaldehído.
(g) El isómero (*E*) de la *N*-etil-imina de la propiofenona.
(h) El ditioacetal del propanal.

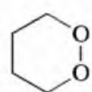
18.54 La Sección 18.8 explica la síntesis de aldehídos y cetonas utilizando 1,3-ditiano como grupo carbonilo enmascarado (ditioacetal de un grupo carbonilo). Igual que los acetales (oxígeno), los tioacetales se hidrolizan en ácido diluido; sin embargo, los tioacetales son algo más estables y con frecuencia se añaden sales de mercurio (II) como ácidos de Lewis específicos para promover la hidrólisis.

(a) Explique cómo sintetizaría 2-metil-1,3-ditiano a partir de 1,3-ditiano.
(b) Proponga un mecanismo para la hidrólisis, catalizada por un ácido, del 2-metil-1,3-ditiano.
(c) Proponga un mecanismo para explicar cómo el Hg^{+2} promueve la hidrólisis.

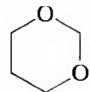


3-metil-1,3-ditiano

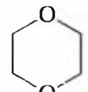
18.55 Hay tres isómeros del dioxano: 1,2-dioxano, 1,3-dioxano y 1,4-dioxano. Uno de ellos se comporta como un éter y es un buen disolvente en las reacciones de Grignard, otro isómero es potencialmente explosivo cuando se calienta, y el tercero se hidroliza muy rápidamente en ácido diluido. Diga cuál de los isómeros se asemeja a un éter y explique por qué uno de ellos es potencialmente explosivo. Proponga un mecanismo para la hidrólisis ácida del tercer isómero.



1,2-dioxano



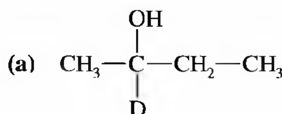
1,3-dioxano

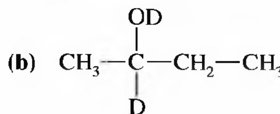


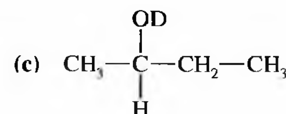
1,4-dioxano

18.56 Prediga qué productos se formarán cuando la ciclohexanona reaccione con cada uno de los reactivos siguientes:
(a) CH_3NH_2, H^+.
(b) Exceso de CH_3OH, H^+.
(c) Hidroxilamina y ácido débil.
(d) Etilenglicol y ácido *p*-toluensulfónico.
(e) Fenilhidrazina y ácido débil.
(f) PhMgBr, a continuación H_3O^+ débil.
(g) Reactivo de Tollens.
(h) Acetiluro de sodio, a continuación H_3O^+ débil.
(i) Cianuro de sodio.
(j) Hidrólisis ácida del producto de (i).
(k) Hidrazina, a continuación KOH en caliente («fusión alcalina»).
(l) $Ph_3P{=}CH_2$.

18.57 Tanto el $NaBH_4$ como el $NaBD_4$ son productos comercialmente disponibles, y el D_2O es común y barato. Explique cómo sintetizaría los siguientes compuestos, a partir de 2-butanona.

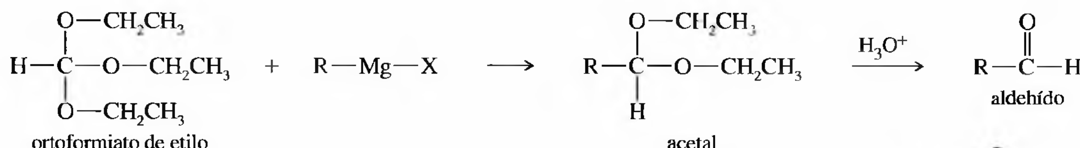
(a) 

(b) 

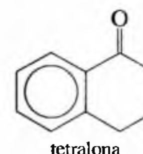
(c) 

18.58 Cuando la 3-metilciclopentanona es reducida con $LiAlH_4$, se obtiene una mezcla que contiene un 60% de *cis*-metilciclopentanol y un 40% de *trans*-3-metilciclopentanol. Utilice los modelos moleculares y haga una representación tridimensional para explicar por qué el isómero *cis* es el producto mayoritario.

18.59 Algunos reactivos de Grignard reaccionan con ortoformiato de etilo, seguido de hidrólisis ácida, para obtener aldehídos. Proponga mecanismos para los dos pasos de esta síntesis.



18.60 Explique cómo llevaría a cabo las siguientes síntesis:
(a) benceno → *n*-butilbenceno
(b) benzonitrilo → propiofenona
(c) benceno → *p*-metoxibenzaldehído
(d) $Ph{-}(CH_2)_4{-}OH$ →



tetralona

18.61 Prediga qué productos se forman cuando el ciclohexanocarbaldehído reacciona con los siguientes reactivos:
(a) PhMgBr, a continuación H_3O^+.
(b) Reactivo de Tollens.
(c) Semicarbazida y ácido débil.
(d) Exceso de etanol y ácido.
(e) 1,3-propanoditiol, H^+.
(f) Amalgama de zinc y HCl diluido.

18.62 Explique cómo sintetizaría 2-octanona a partir de cada uno de los siguientes compuestos. Se puede utilizar cualquier reactivo que se precise.
(a) heptanal **(b)** 1-octino **(c)** 1,3-ditiano **(d)** 2-octanol
(e) ácido heptanoico **(f)** $CH_3(CH_2)_5CN$ **(g)** 2,3-dimetil-2-noneno

18.63 Explique cómo sintetizaría octanal a partir de cada uno de los siguientes compuestos. Se puede utilizar cualquier reactivo que se precise.
(a) 1-octanol **(b)** 1-noneno **(c)** 1-octino
(d) 1,3-ditiano **(e)** 1,1-diclorooctano **(f)** ácido octanoico

18.64 En la hidratación de los alquinos (vía oximercuriación) se obtienen buenos rendimientos de compuestos sencillos en el caso de alquinos simétricos o terminales. Diga qué productos se obtendrán a partir de la hidratación de cada uno de los siguientes compuestos:

(a) 3-hexino **(b)** 2-hexino **(c)** 1-hexino **(d)** ciclodecino **(e)** 3-metilciclodecino

18.65 ¿Cuál de los siguientes compuestos da positiva la prueba de Tollens? (Recuerde que en la prueba de Tollens el medio ha de ser ligeramente básico y acuoso.)

(a) $CH_3CH_2CH_2COCH_3$ (b) $CH_3CH_2CH_2CH_2CHO$

(c) $CH_3CH{=}CH{-}CH{=}CH{-}OH$ (d) $CH_3CH_2CH_2CH_2{-}CH(OH)OCH_3$

(e) $CH_3CH_2CH_2CH_2{-}CH(OCH_3)_2$ (f)

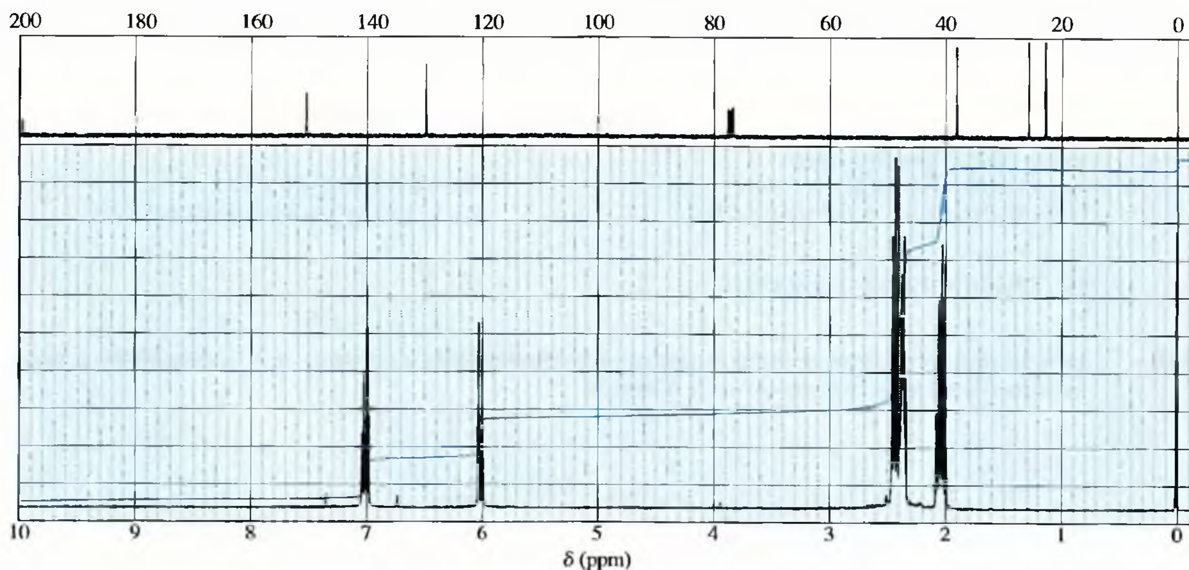
O OH

18.66 La resolución del siguiente problema depende de la determinación de la estructura de **A**, intermedio clave. Represente la estructura de todos los compuestos, desde **A** hasta **K**.

S S
CH_3
(1) BuLi
(2) **D**
E
1-heptino
F
G
Hg^{2+}
H_3O^+
(1) O_3
(2) $(CH_3)_2S$
$CH_3(CH_2)_4MgBr$
(1) **B**
(2) H_3O^+
C
$Na_2Cr_2O_7$
H_2SO_4
A
(1) **K**
(2) H_3O^+
HCN
H
H_3O^+
I
(1) **J**
(2) H_3O^+
OH
CH_3
O
OH
CH_3
Ph

18.67 El espectro de UV de un compuesto desconocido presenta unos valores de $\lambda_{máx}$ a 225 nm ($\varepsilon = 10\,000$) y a 318 nm ($\varepsilon = 40$). El espectro de masas muestra un ión molecular a $m/z = 96$ y un pico base prominente a $m/z = 68$. A continuación se representan los espectros de IR y RMN. Proponga una estructura e indique la correspondencia que hay entre las absorciones y la estructura. Proponga una fragmentación para explicar la formación del pico base del MS a $m/z = 68$ (pérdida de C_2H_4).

longitud de onda (μm)
2.5 3 3.5 4 4.5 5 5.5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
100 80 60 40 20 0
% TRANSMITANCIA
4000 3500 3000 2500 2000 1800 1600 1400 1200 1000 800 600
número de onda (cm^{-1})

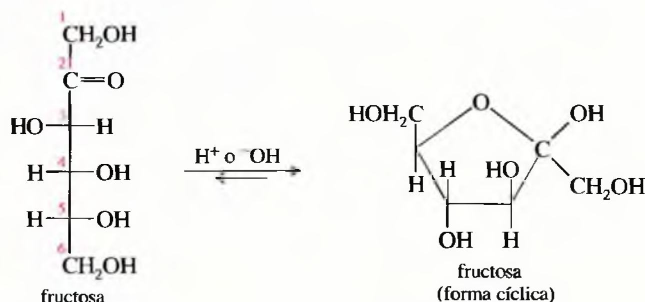


18.68 En la página 814 se representan dos estructuras para la **glucosa**. La interconversión entre las formas de cadena abierta y el hemiacetal cíclico está catalizada tanto por un ácido como por una base.

(a) Proponga un mecanismo para la ciclación si la catálisis es ácida.

(b) El hemiacetal cíclico es más estable que la forma de cadena abierta, por lo que, en el equilibrio, la cantidad que hay en forma de cadena abierta es muy pequeña. ¿La prueba de la glucosa, en solución acuosa, con el reactivo de Tollens será positiva o negativa? Explíquelo.

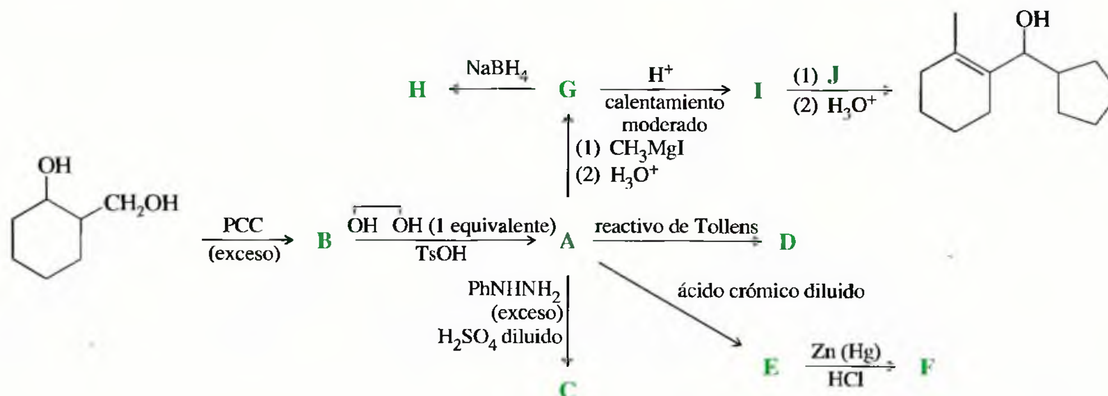
18.69 A continuación se representan dos estructuras de la **fructosa**. En solución acuosa predomina la estructura cíclica.



(a) Numere los carbonos de la estructura cíclica. ¿Cuál es el grupo funcional de C2 en la forma cíclica?

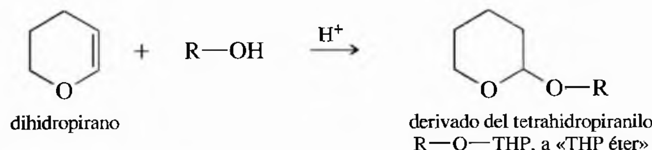
(b) Proponga un mecanismo para la ciclación, suponiendo que el catalizador es ácido.

18.70 El siguiente problema se basa en la estructura y propiedades de **A**, un intermedio clave. Represente la estructura de todos los compuestos, desde **A** hasta **J**.



***18.71** Una síntesis a través de un ditiano puede transformar un aldehído en una cetona. El aldehído primero se transforma en su ditioacetal, el cual se desprotona y alquila. La hidrólisis mediada por cloruro de mercurio (II) da lugar a la cetona. Explique cómo se podría utilizar esta metodología sintética para transformar benzaldehído en bencil fenil cetona.

***18.72** Un alcohol, mediante catálisis ácida, reacciona con dihidropirano para formar el derivado tetrahidropiranilo (denominado «THP éter») del alcohol.



(a) Proponga un mecanismo para esta reacción.

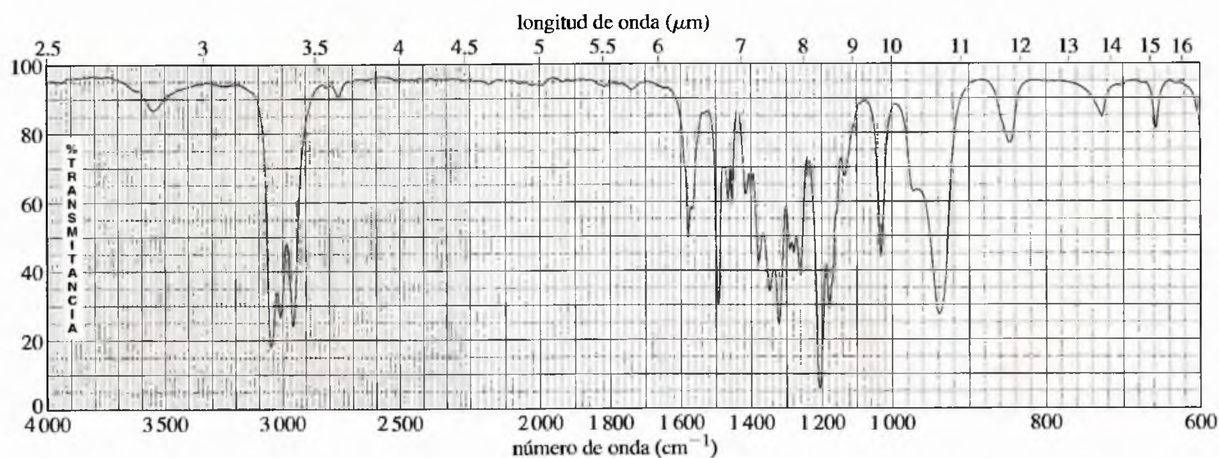
(b) El «THP éter» no es un éter. ¿Qué grupo funcional contiene? ¿Cómo reaccionará en condiciones básicas?, ¿y en condiciones ácidas?

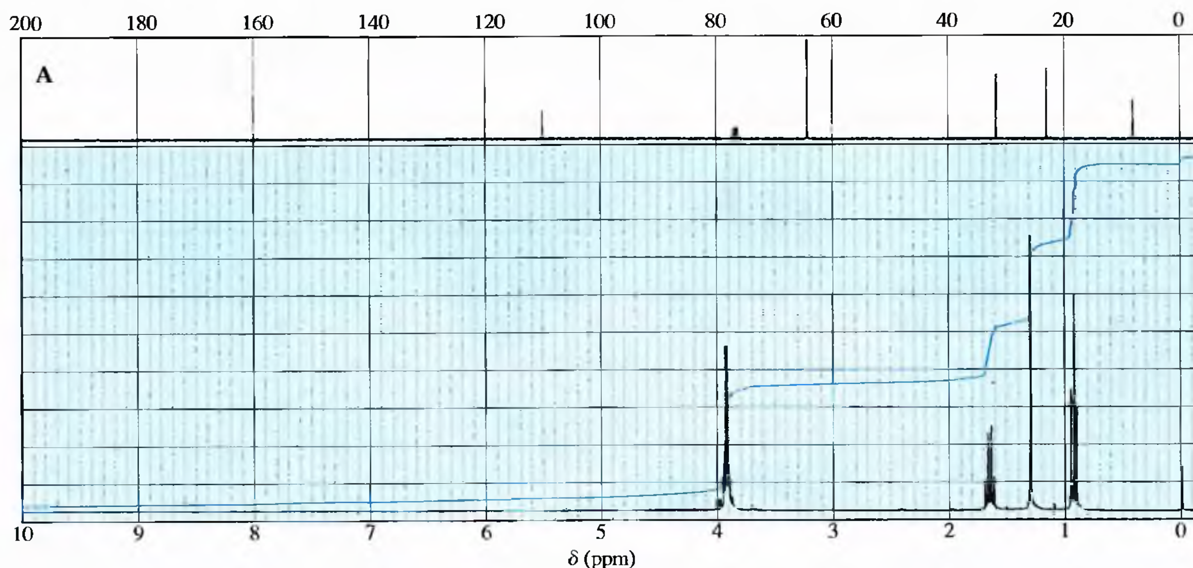
(c) Proponga un mecanismo para la hidrólisis del derivado THP en ácido acuoso diluido y prediga los productos.

***18.73** El espectro de masas de un compuesto desconocido **A** presenta un ión molecular a m/z = 116, y picos prominentes a m/z = 87 y m/z = 101. Su espectro UV no presenta máximos por encima de 200 nm. A continuación se representan los espectros de IR y RMN de **A**. Cuando se lava **A** con ácido acuoso diluido, se extrae con diclorometano y se evapora el disolvente, el producto **B** presenta una señal de grupo carbonilo fuerte a 1 715 cm^{-1} en el espectro de IR y un máximo débil a 274 nm (ε = 16) en el espectro de UV. El espectro de masas de **B** presenta un ión molecular de m/z = 72.

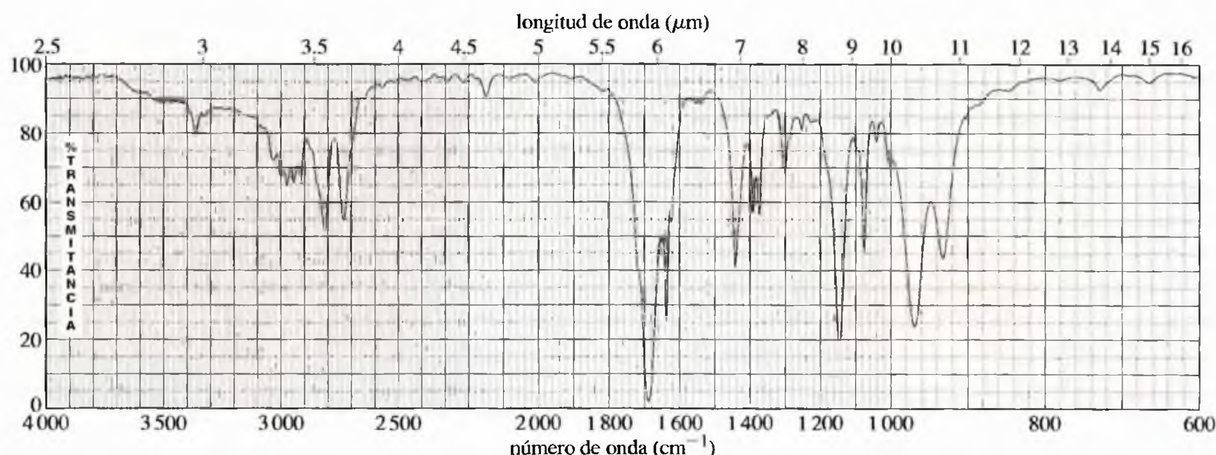
(a) Determine las estructuras de **A** y de **B** e indique la fragmentación que se ha de producir para los picos a m/z = 87 y 101.

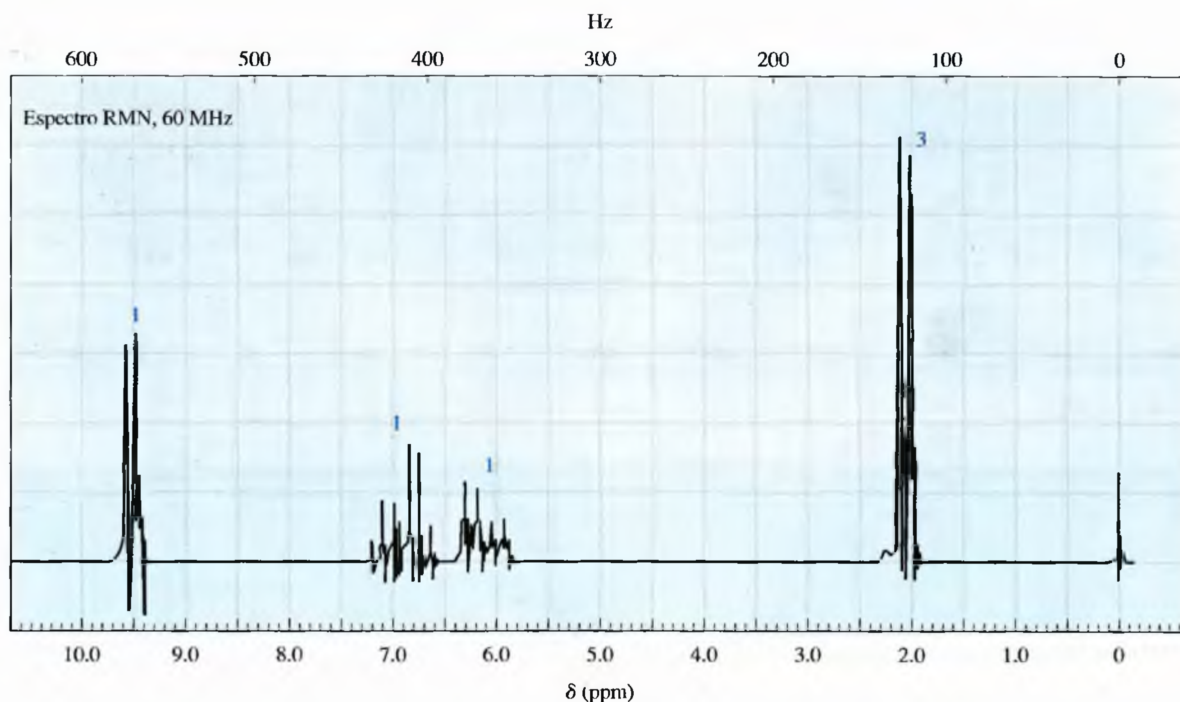
(b) Proponga un mecanismo para la hidrólisis, catalizada por un ácido, de **A** a **B**.



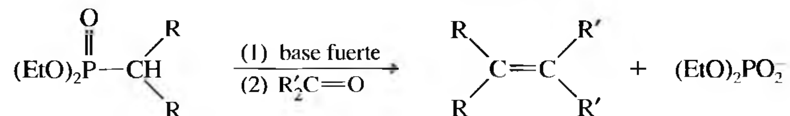


***18.74** (Historia real.) Mientras se efectuaba la limpieza del laboratorio de química orgánica, se cayó al suelo una botella sin etiqueta y se rompió, dejando un charco de líquido volátil. El señor de la limpieza comenzó a recoger el líquido, pero sintió como si los ojos se le quemasen y se le taladrase la nariz; abandonó el laboratorio y llamó al departamento de bomberos, que utilizaron máscaras antigases para limpiar el producto químico. Se pidió a tres estudiantes que identificaran el producto rápidamente para que el señor de la limpieza pudiera ser curado y para poder manejar el producto. Los estudiantes realizaron los espectros de IR y RMN, representados a continuación. El espectro de UV presentaba valores de $\lambda_{máx}$ a 220 nm ($\varepsilon = 16\,000$) y a 314 nm ($\varepsilon = 65$). No se realizó el espectro de masas, por lo que no se dispuso de masa molecular. Determine la estructura de este compuesto y explique la correspondencia que hay entre los espectros y la estructura.





***18.75** Debido a su gran utilidad, se han realizado amplias e interesantes variaciones de la reacción de Wittig. La *modificación de Horner-Emmons* utiliza un carbanión de fosfonato estabilizado en una reacción de Wittig. Este reactivo es un anión. más nucleofílico que el iluro de Wittig. El subproducto $(RO)_2PO_2^-$ es soluble en agua y se separa fácilmente del producto. Estos carbaniones fosfonados estabilizados son compatibles con los grupos carbonilo (especialmente ésteres) del reactivo.



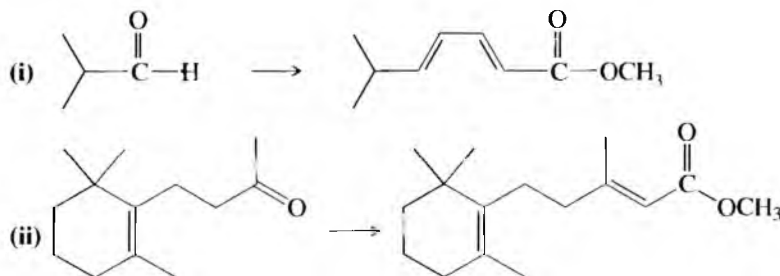
El reactivo se prepara mediante la *reacción de Arbusov:*



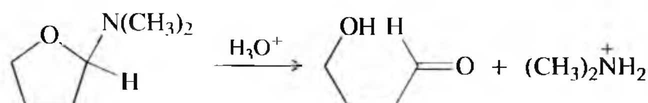
La reacción de Arbusov se puede llevar a cabo con una α-bromo cetona o un α-bromo éster: en estos casos se denomina *reacción de Perkow.*



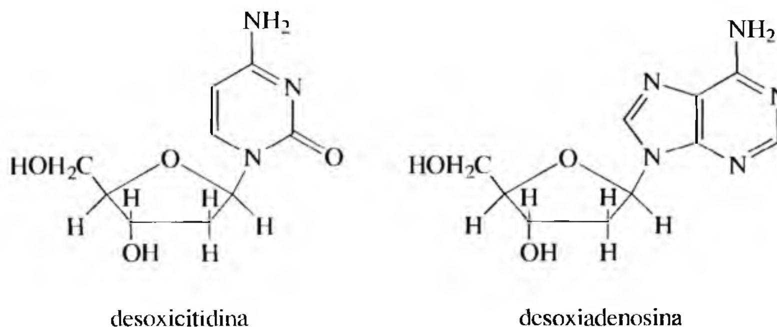
(a) Proponga un mecanismo para la reacción de Horner-Emmons.
(b) Proponga un mecanismo para la reacción de Arbusov.
(c) Explique cómo utilizaría estas reacciones para las siguientes transformaciones:



***18.76** **(a)** Los aminoacetales sencillos se hidrolizan rápida y fácilmente en ácido diluido. Proponga un mecanismo para la hidrólisis del siguiente aminoacetal:



(b) Los nucleósidos que forman parte del ADN tienen anillos heterocíclicos enlazados a desoxirribosa por un grupo funcional aminoacetal. Indique los enlaces aminoacetal en la desoxicitidina y la desoxiadenosina.



(c) El código genético depende de la estabilidad del ADN. Por suerte, las uniones aminoacetal del ADN no se rompen con facilidad. Explique por qué el mecanismo del apartado (a) no es apropiado para la desoxicitidina y la desoxiadenosina.

CAPÍTULO 19

Aminas

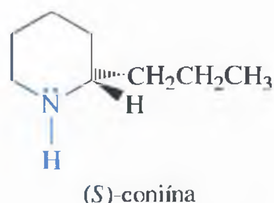


mapa de potencial electrostático de la trimetilamina

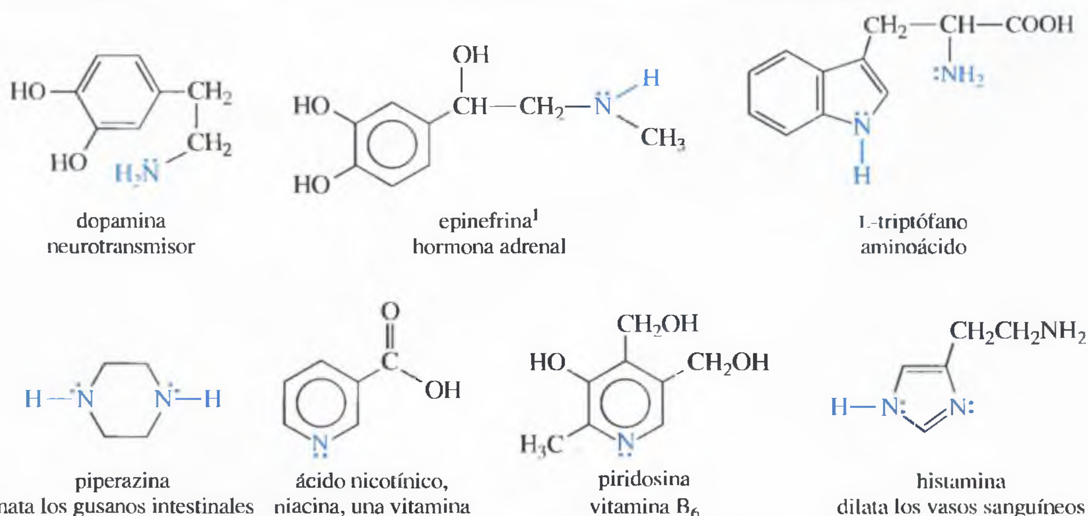
19.1 Introducción

Las **aminas** son compuestos orgánicos derivados del amoniaco con uno o más grupos alquilo o arilo enlazados al átomo de nitrógeno. Dentro de las aminas están incluidos algunos de los compuestos biológicos más importantes. Las aminas realizan muchas funciones en los seres vivos, tales como la biorregulación, neurotransmisión y defensa contra los depredadores. Debido a su alto grado de actividad biológica, muchas aminas se utilizan como drogas y medicamentos. En la Figura 19.1 se representan las estructuras y aplicaciones de algunas aminas biológicamente activas.

Los *alcaloides* son un grupo importante de aminas biológicamente activas, sintetizados en su mayoría por las plantas para protegerse de los insectos y otros animales. En la Figura 19.2 se representan las estructuras de algunos conocidos alcaloides. A pesar de que algunos alcaloides se utilizan en medicina (principalmente como sedantes), la mayor parte de los alcaloides son tóxicos y producen la muerte si se ingieren en grandes dosis. Existe una referencia histórica de la antigua Grecia respecto al uso de alcaloides como venenos. Así, se cree que el alcaloide coniína fue el responsable de la muerte de Sócrates. La morfina, la nicotina o la cocaína tienen también efectos letales a determinadas dosis. Los alcaloides consumidos en pequeñas dosis pueden producir efectos sobre el SNC que producen sedación, euforia o alucinaciones. Las personas que buscan estos efectos se suelen convertir en adictas a los alcaloides, ya que con el consumo de éstos se adquiere una dependencia física de los mismos que es difícil de superar. La adición a los alcaloides con frecuencia produce la muerte a corto, medio o largo plazo, dependiendo del grado de intoxicación. En Estados Unidos se estima que cada año se producen unas 400 000 muertes, debidas a las drogas, incluyendo tanto las debidas a los alcaloides naturales, como la nicotina o cocaína, como a los alcaloides sintéticos tales como las anfetaminas.

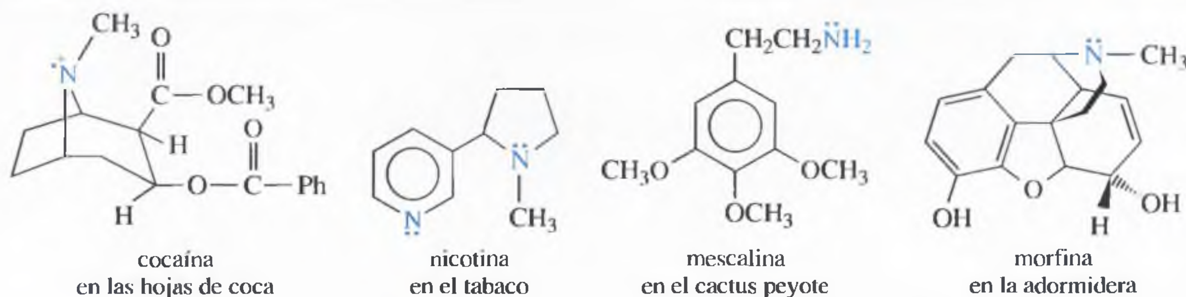


(*S*)-coniína



▶ **Figura 19.1**
Ejemplos de algunas aminas biológicamente activas.

[1] *Nota de los traductores:* la epinefrina se conoce comúnmente como adrenalina.

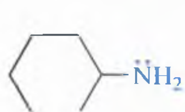


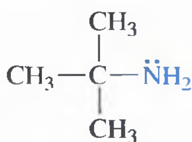
▲ **Figura 19.2**
Algunos alcaloides representativos.

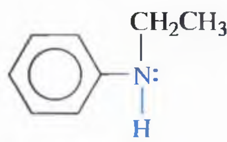
19.2 Nomenclatura de las aminas

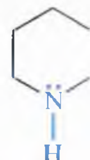
Las aminas se clasifican en **primarias** (1ª), **secundarias** (2ª) o **terciarias** (3ª), según que el nitrógeno vaya enlazado a uno, dos o tres grupos alquilo o arilo.

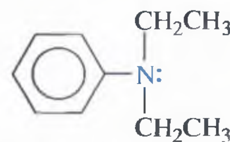
Aminas primarias (1ª) *Aminas secundarias (2ª)* *Aminas terciarias (3ª)*

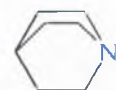

ciclohexilamina (1ª)


terc-butilamina (1ª)

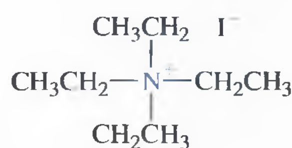

N-etilanilina (2ª)

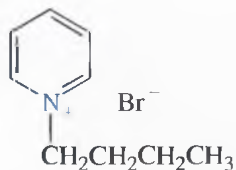

piperidina (2ª)

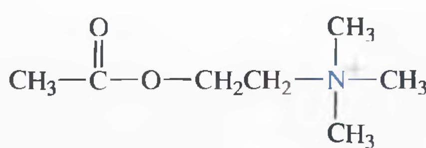

N,*N*-dietilanilina (3ª)


quinuclidina (3ª)

Las **sales de amonio cuaternarias** tienen cuatro grupos alquilo o arilo enlazados al átomo de nitrógeno. El átomo de nitrógeno soporta una carga positiva, igual que las sales de amonio sencillas, como el cloruro de amonio. Los siguientes ejemplos son de sales de amonio cuaternarias (4ª):


yoduro de tetraetilamonio

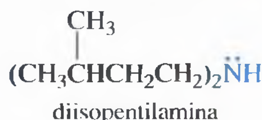

bromuro de *N*-butilpiridinio

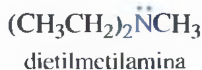

acetilcolina, un neurotransmisor

19.2A Nombres comunes

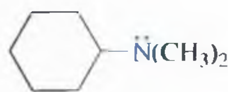
Los nombres comunes de las aminas se forman con los nombres de los grupos alquilo enlazados al nitrógeno, seguidos del sufijo *-amina*. Se utilizan los prefijos *di-*, *tri-* y *tetra-* para indicar que hay dos, tres o cuatro sustituyentes idénticos.

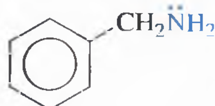

etilamina

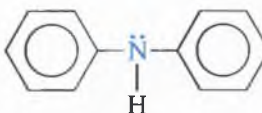

diisopentilamina


dietilmetilamina

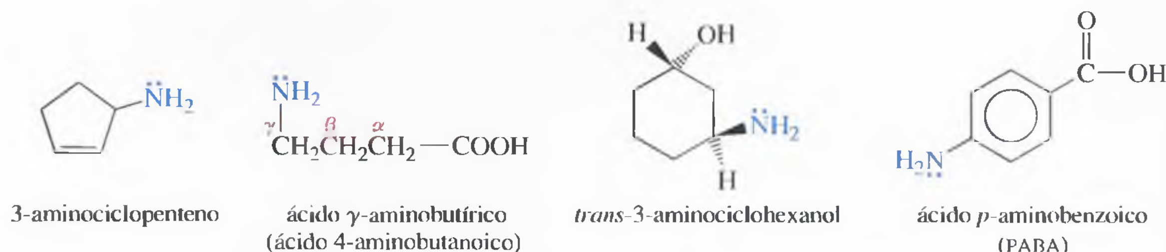

cloruro de tetrabutilamonio


ciclohexildimetilamina


bencilamina

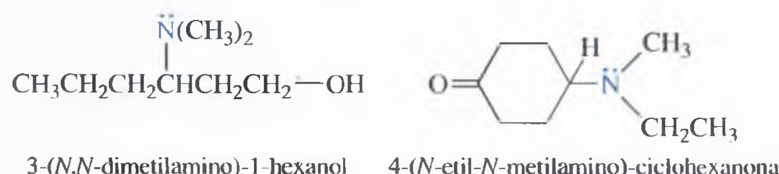

difenilamina

Para nombrar las aminas en estructuras más complicadas, al grupo $—NH_2$ se le denomina grupo **amino**. Se nombra como si fuese otro sustituyente, con un número, u otro símbolo que indique su posición en el anillo o en la cadena de carbonos.



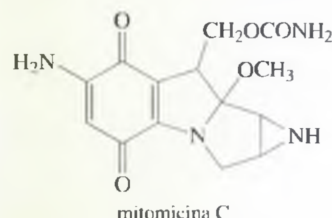
3-aminociclopenteno — ácido γ-aminobutírico (ácido 4-aminobutanoico) — *trans*-3-aminociclohexanol — ácido *p*-aminobenzoico (PABA)

Utilizando este sistema, las aminas secundarias y terciarias se nombran clasificando el átomo de nitrógeno (junto con sus grupos alquilo) como un grupo alquilamino. El grupo alquilo más largo o más complicado se toma como cadena principal.



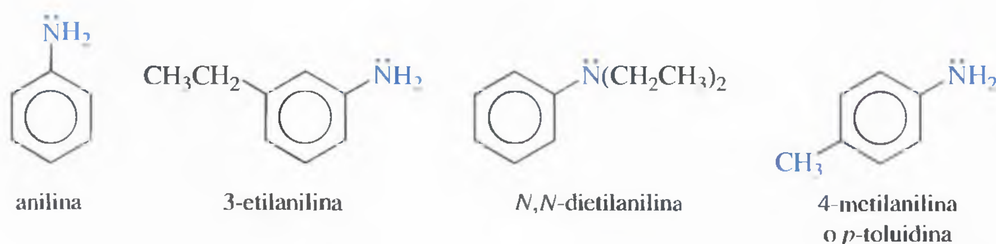
3-(*N*,*N*-dimetilamino)-1-hexanol — 4-(*N*-etil-*N*-metilamino)-ciclohexanona

La mitomicina C, un agente antitumoral que se utiliza para tratar el cáncer de estómago y de colon, contiene un anillo de aziridina. El grupo funcional aziridina es el responsable del anclaje de este fármaco al ADN, dando lugar a la muerte de las células cancerosas.



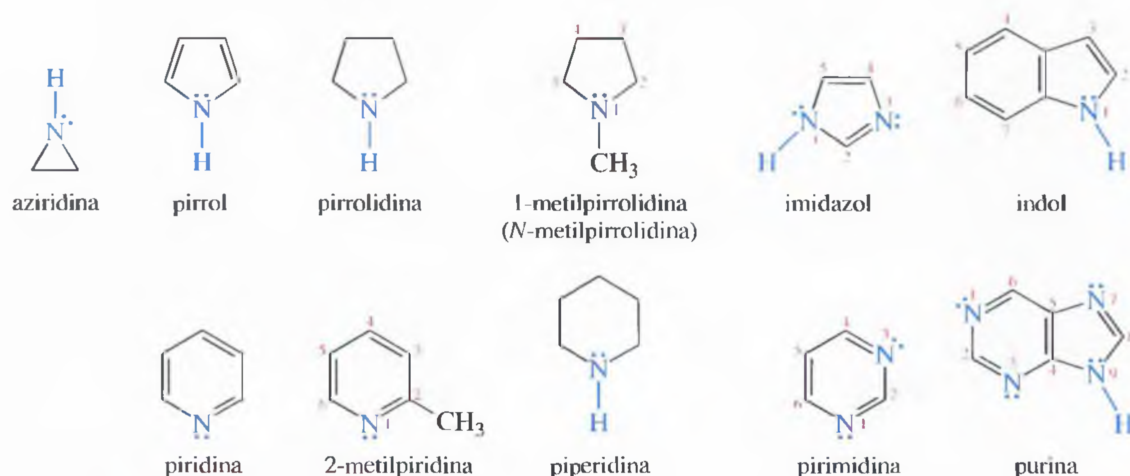
mitomicina C

Las aminas aromáticas y heterocíclicas generalmente se conocen por sus nombres históricos; por ejemplo, a la fenilamina se la denomina *anilina* y a sus derivados, derivados de la anilina.



anilina — 3-etilanilina — *N*,*N*-dietilanilina — 4-metilanilina o *p*-toluidina

En la Sección 16.9 se vieron los heterociclos nitrogenados. A continuación se representan las estructuras y los nombres de alguno de ellos. Al heteroátomo generalmente se le asigna la posición número 1.



aziridina — pirrol — pirrolidina — 1-metilpirrolidina (*N*-metilpirrolidina) — imidazol — indol

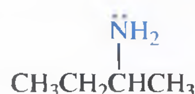
piridina — 2-metilpiridina — piperidina — pirimidina — purina

PROBLEMA 19.1

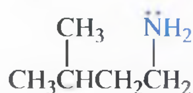
Determine cuál de las aminas representadas anteriormente son aromáticas. Razónelo.

19.2B Nomenclatura IUPAC

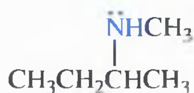
La nomenclatura IUPAC de las aminas es similar a la de los alcoholes. La cadena principal es la que contiene mayor número de átomos de carbono. Se sustituye la terminación *-o* del alcano por *-amina*, y la posición del grupo amino en la cadena se indica mediante un número localizador. La localización de los sustituyentes en la cadena de carbonos se hace mediante números, utilizando el prefijo *N*-para los sustituyentes del nitrógeno.



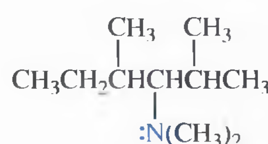
2-butanamina



3-metil-1-butanamina



N-metil-2-butanamina



2,4,*N*,*N*-tetrametil-3-hexanamina

PROBLEMA 19.2

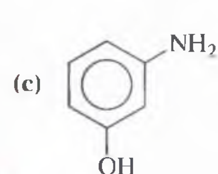
Represente las estructuras de los siguientes compuestos:

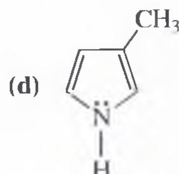
(a) *terc*-butilamina
(b) α-aminopropionaldehído
(c) 4-(dimetilamino) piridina
(d) 2-metilaziridina
(e) *N*-etil-*N*-metil-3-hexanamina
(f) *m*-cloroanilina

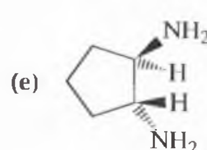
PROBLEMA 19.3

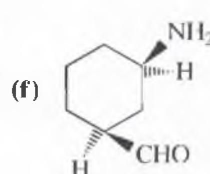
Nombre las siguientes aminas:

(a) $CH_3—CH_2—CH_2—CH(NH_2)—CH_3$
(b) $CH_3—CH_2—CH(NHCH_3)—CH_3$

(c)


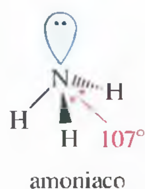
(d)


(e)


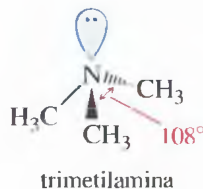
(f)


19.3 Estructura de las aminas

En el Capítulo 2 se vio que el amoniaco tenía una estructura tetraédrica algo distorsionada. Una de las posiciones del tetraedro está ocupada por un par de electrones no enlazantes. Esta geometría es debida a la hibridación sp^3 del nitrógeno, de forma que el par de electrones solitario hace que el ángulo H—N—H se comprima desde 109.5° (ángulo de la estructura tetraédrica perfecta) hasta 107°. En la trimetilamina la compresión del ángulo es menor, ya que la voluminosidad de los grupos metilo abren ligeramente el ángulo.



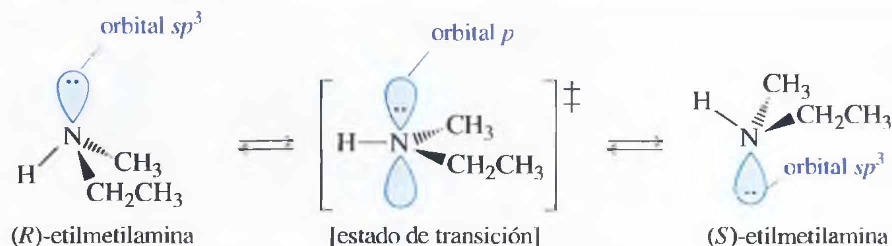
amoniaco



trimetilamina


mapa de potencial electrostático de la trimetilamina

El mapa de potencial electrostático de la trimetilamina indica cómo los electrones no enlazantes dan lugar a una región roja (potencial negativo alto) por encima del átomo de nitrógeno piramidal.

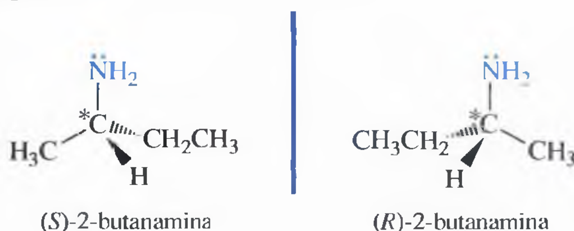


▶ **Figura 19.3**
La inversión del nitrógeno interconvierte los dos enantiómeros de una amina sencilla quiral. El estado de transición tiene una estructura híbrida sp^2, plana, con el par solitario en un orbital *p*.

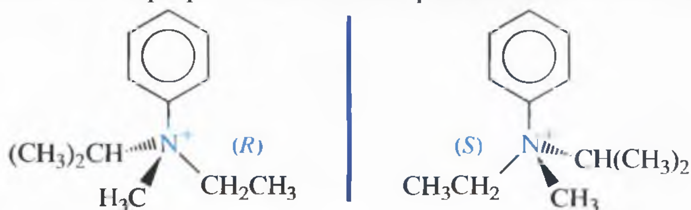
Una amina tetraédrica con tres sustituyentes diferentes (y un par solitario) no es superponible con su imagen especular. Sin embargo, en la mayoría de los casos estas aminas no se pueden resolver en dos enantiómeros, ya que los enantiómeros se interconvierten rápidamente (*véase* Figura 19.3). La interconversión se produce por la **inversión del nitrógeno**, en la que el par solitario se mueve desde una cara de la molécula a la otra. El átomo de nitrógeno tiene hibridación sp^2 en el estado de transición y los electrones no enlazantes ocupan un orbital *p*. Este estado de transición es bastante estable, como queda reflejado por la pequeña energía de activación de tan sólo 6 kcal/mol (25 kJ/mol). En la Figura 19.3 se representa la interconversión entre la (*R*)- y la (*S*)-etilmetilamina. Para nombrar los enantiómeros de las aminas quirales se utiliza el convenio de Cahn-Ingold-Prelog, en el que el par de electrones no enlazantes tiene la prioridad más baja.

A pesar de que la mayoría de las aminas quirales no se pueden resolver en enantiómeros, hay varios tipos de aminas que sí pueden resolverse:

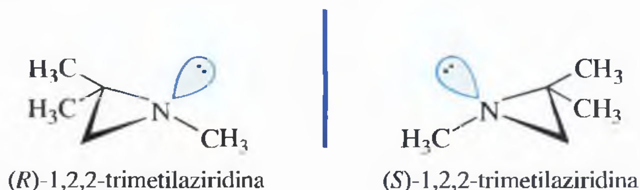
1. *Aminas cuya quiralidad se debe a la presencia de átomos de carbono asimétricos.* Por ejemplo, la 2-butanamina se puede resolver en enantiómeros, ya que el carbono C2 es un centro quiral.



2. *Sales de amonio cuaternario con átomos de nitrógeno asimétricos.* La inversión de la configuración no es posible, ya que no hay par de electrones solitario. Por ejemplo, las sales de etil isopropil metil anilinio se pueden resolver en enantiómeros.



3. *Las aminas que no adquieren el estado de transición con hibridación sp^2 para la inversión del nitrógeno.* Si el átomo de nitrógeno está contenido en un anillo pequeño, por ejemplo, evita que se formen ángulos de enlace de 120° que faciliten la inversión. Este compuesto tiene una energía de activación para la inversión alta. La inversión es lenta y los enantiómeros se pueden resolver. Las aziridinas quirales (anillos de tres miembros que contienen un nitrógeno) se suelen poder resolver en sus enantiómeros.



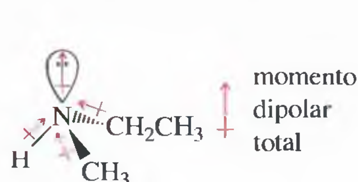
PROBLEMA 19.4

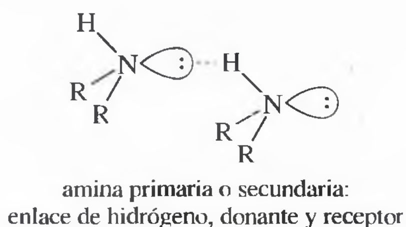
¿Cuál de las aminas siguientes se puede resolver en enantiómero? En cada caso, explique por qué se pueden, o no, resolver en enantiómero.

(a) *cis*-2-metilciclohexanamina **(b)** *N*-etil-*N*-metil-ciclohexanamina
(c) *N*-metilaziridina **(d)** yoduro de etil metil anilinio
(e) yoduro de etil isopropil metil propil amonio

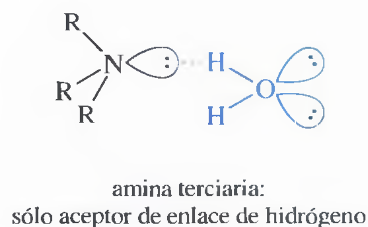
19.4 Propiedades físicas de las aminas

Las aminas son fuertemente polares debido a que el gran momento dipolar del par de electrones solitario se suma a los momentos dipolares de los enlaces C ↔ N y H ↔ N. Las aminas primarias y secundarias tienen enlaces N—H, por lo que se forman enlaces de hidrógeno. Las aminas terciarias, como no tienen enlaces N—H, no formarán enlaces de hidrógeno, sin embargo, pueden participar como aceptores de enlaces de hidrógeno con moléculas que tengan enlaces O—H o N—H.





amina primaria o secundaria:
enlace de hidrógeno, donante y receptor

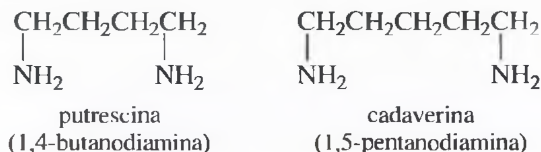


amina terciaria:
sólo aceptor de enlace de hidrógeno

Como el nitrógeno es menos electronegativo que el oxígeno, el enlace N—H es menos polar que el enlace O—H, por lo tanto, las aminas forman enlaces de hidrógeno más débiles que los alcoholes con masas moleculares similares. Las aminas primarias y secundarias tienen puntos de ebullición más bajos que los de los alcoholes, pero más altos que los de los éteres con masas moleculares parecidas. Al no tener enlaces de hidrógeno, las aminas terciarias tienen puntos de ebullición más bajos que los de las aminas primarias y secundarias de masas moleculares similares. En la Tabla 19.1 se comparan los puntos de ebullición de un éter, un alcohol y aminas de masas moleculares parecidas.

Todas las aminas, incluso las aminas terciarias, forman enlaces de hidrógeno con los disolventes hidroxilados, como el agua y los alcoholes, por lo tanto, las aminas tienden a ser solubles en los alcoholes y las aminas de menor masa molecular (hasta aproximadamente seis átomos de carbono) son relativamente solubles en agua. La Tabla 19.2 recoge los puntos de fusión, puntos de ebullición y solubilidad en agua de algunas aminas alifáticas y aromáticas.

La propiedad que quizás es más característica de las aminas es su olor a pescado. Algunas diaminas tienen un olor particularmente desagradable. Las siguientes aminas tienen nombres comunes que describen sus olores:



putrescina (1,4-butanodiamina) cadaverina (1,5-pentanodiamina)

TABLA 19.1 Comparación de los puntos de ebullción de un éter, un alcohol y aminas de masas moleculares similares

Compuesto	Pe (°C)	Tipo	Masa molecular
$(CH_3)_3N$:	3	amina terciaria	59
$CH_3—O—CH_2—CH_3$	10.8	éter	60
$CH_3—NH—CH_2—CH_3$	37	amina secundaria	59
$CH_3CH_2CH_2—NH_2$	48	amina primaria	59
$CH_3CH_2CH_2—OH$	97	alcohol	60

TABLA 19.2 Puntos de fusión, puntos de ebullición y solubilidades en agua de algunas aminas

Nombre	Estructura	Masa molecular	Pf (°C)	Pe (°C)	Solubilidad H_2O (g/100 g H_2O)
		Aminas primarias			
metilamina	CH_3NH_2	31	−93	−7	muy soluble
etilamina	$CH_3CH_2NH_2$	45	−81	17	∞[2b]
n-propilamina	$CH_3CH_2CH_2NH_2$	59	−83	48	∞
isopropilamina	$(CH_3)_2CHNH_2$	59	−101	33	∞
n-butilamina	$CH_3CH_2CH_2CH_2NH_2$	73	−50	77	∞
isobutilamina	$(CH_3)_2CHCH_2NH_2$	73	−86	68	∞
sec-butilamina	$CH_3CH_2CH(NH_2)CH_3$	73	−104	63	∞
terc-butilamina	$(CH_3)_3CNH_2$	73	−68	45	∞
ciclohexilamina	*ciclo*-$C_6H_{11}NH_2$	99	−17.7[2a]	134	ligeramente soluble
bencilamina	$C_6H_5CH_2NH_2$	107		185	∞
alilamina	$CH_2{=}CH{-}CH_2NH_2$	57		53	muy soluble
anilina	$C_6H_5NH_2$	93	−6	184	3.7
		Aminas secundarias			
dimetilamina	$(CH_3)_2NH$	45	−96	7	muy soluble
etilmetilamina	$CH_3CH_2NHCH_3$	59		37	muy soluble
dietilamina	$(CH_3CH_2)_2NH$	73	−42	56	muy soluble
di-*n*-propilamina	$(CH_3CH_2CH_2)_2NH$	101	−40	111	ligeramente soluble
diisopropilamina	$[(CH_3)_2CH]_2NH$	101	−61	84	ligeramente soluble
di-*n*-butilamina	$(CH_3CH_2CH_2CH_2)_2NH$	129	−59	159	ligeramente soluble
N-metilanilina	$C_6H_5NHCH_3$	107	−57	196	ligeramente soluble
difenilamina	$(C_6H_5)_2NH$	169	54	302	insoluble
		Aminas terciarias			
trimetilamina	$(CH_3)_3N$	59	−117	3.5	91
trietilamina	$(CH_3CH_2)_3N$	101	−115	90	14
tri-*n*-propilamina	$(CH_3CH_2CH_2)_3N$	143	−94	156	ligeramente soluble
N,N-dimetilanilina	$C_6H_5N(CH_3)_2$	121	2	194	1.4
trifenilamina	$(C_6H_5)_3N$	251	126	365	insoluble

PROBLEMA 19.5

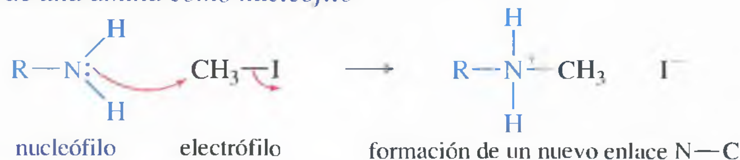
Coloque, en cada uno de los apartados siguientes, los compuestos por orden creciente de puntos de ebullición.

(a) Trietilamina, di-*n*-propilamina, *n*-propil éter.
(b) Etanol, dimetilamina, dimetil éter.
(c) Trimetilamina, dietilamina, diisopropilamina.

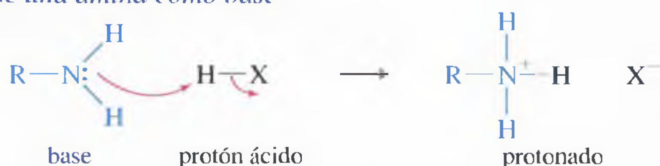
19.5 Basicidad de las aminas

Una amina es un nucleófilo (una base de Lewis) debido a que el par solitario de electrones no enlazantes pueden formar un enlace con un electrófilo. Una amina también puede actuar como base de Brönsted-Lowry, aceptando un protón de un ácido.

Reacción de una amina como nucleófilo

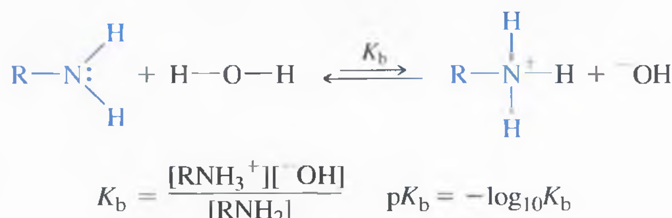


Reacción de una amina como base



[2] *Nota de los traductores:* (a) Valor obtenido del *Handbook of Chemistry and Physics*, 84.ª edición, D. R. Lide, Editor. CRC Press, New York, 2003. (b) El símbolo ∞ significa que las aminas correspondientes son miscibles con agua en todas proporciones.

Como las aminas son bases ligeramente fuertes, sus soluciones acuosas son básicas. Una amina puede abstraer un protón del agua, dando lugar a un ión amonio y a un ión hidróxido. La constante de equilibrio para esta reacción se denomina **constante de disociación básica** de la amina y se simboliza como K_b.



$$K_b = \frac{[RNH_3^+][^-OH]}{[RNH_2]} \qquad pK_b = -\log_{10} K_b$$

Los valores de la K_b de las aminas suelen ser pequeños (del orden de 10^{-3} o más pequeños) y el equilibrio de la reacción está desplazado hacia la izquierda; sin embargo, las soluciones acuosas de las aminas son claramente básicas y azulean el papel de tornasol.

Como las constantes de disociación básicas son muy variadas, se suelen dar sus valores de pK_b ($-\log K_b$). Por ejemplo, si en una determinada amina la $K_b = 10^{-3}$, $pK_b = 3$. De la misma forma que se utilizan los valores del pK_a para indicar la fuerza de los ácidos (cuanto más fuerte es un ácido, menor es el valor del pK_a), se utilizan los valores del pK_b para comparar las fuerzas de las aminas como bases.

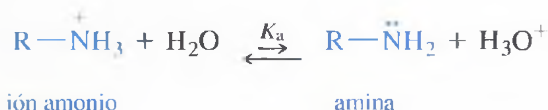
Las bases fuertes tienen valores del pK_b más pequeños.

En la Tabla 19.3 se representan los valores del pK_b de algunas aminas.

TABLA 19.3 Valores de pK_b de algunas aminas representativas

Amina	K_b	pK_b	pK_a de $R_3\overset{+}{N}H$
amoniaco	$1{,}8 \times 10^{-5}$	4.74	9.26
Alquilaminas primarias			
metilamina	4.3×10^{-4}	3.36	10.64
etilamina	4.4×10^{-4}	3.36	10.64
n-propilamina	4.7×10^{-4}	3.32	10.68
isopropilamina	4.0×10^{-4}	3.40	10.60
n-butilamina	4.8×10^{-4}	3.32	10.68
ciclohexilamina	4.7×10^{-4}	3.33	10.67
bencilamina	2.0×10^{-5}	4.67	9.33
Aminas secundarias			
dimetilamina	5.3×10^{-4}	3.28	10.72
dietilamina	9.8×10^{-4}	3.01	10.99
di-*n*-propilamina	10.0×10^{-4}	3.00	11.00
Aminas terciarias			
trimetilamina	5.5×10^{-5}	4.26	9.74
trietilamina	5.7×10^{-4}	3.24	10.76
tri-*n*-propilamina	4.5×10^{-4}	3.35	10.65
Arilaminas			
anilina	4.0×10^{-10}	9.40	4.60
N-metilanilina	6.1×10^{-10}	9.21	4.79
N,N-dimetilanilina	11.6×10^{-10}	8.94	5.06
p-toluidina	1.2×10^{-9}	8.92	5.08
p-fluoroanilina	4.4×10^{-10}	9.36	4.64
p-cloroanilina	1×10^{-10}	10.00	4.00
p-bromoanilina	7×10^{-11}	10.15	3.85
p-yodoanilina	6×10^{-11}	10.22	3.78
p-metoxianilina	2×10^{-9}	8.70	5.30
p-nitroanilina	1×10^{-13}	13.00	1.00
Aminas heterocíclicas			
pirrol	1×10^{-15}	~15	~ −1
pirrolidina	1.9×10^{-3}	2.73	11.27
imidazol	8.9×10^{-8}	7.05	6.95
piridina	1.8×10^{-9}	8.75	5.25
piperidina	1.3×10^{-3}	2.88	11.12

En algunas tablas no se dan los valores de K_b o de pK_b; en su lugar se dan los valores de K_a o el pK_a del ácido conjugado, que corresponde al ión amonio. Se puede demostrar que el producto de la K_a del ión amonio por la K_b de la amina es igual a K_w, producto de ionización del agua, cuyo valor es de 10^{-14} a temperatura ambiente. Esto se cumple para cualquier par ácido-base conjugado (*véase* Sección 1.13B).



$$K_a = \frac{[RNH_2][H_3O^+]}{[RNH_3^+]} \qquad K_b = \frac{[RNH_3^+][^-OH]}{[RNH_2]}$$

$$K_a \times K_b = [H_3O^+][^-OH] = K_W = 1{,}0 \times 10^{-14}$$

$$pK_a + pK_b = 14 \qquad pK_b = 14 - pK_a$$

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS
El pK_a de RNH_3^+ es el pH al que la mitad de las moléculas están protonadas. A menor pH (más ácido) la amina está preferentemente protonada (RNH_3^+); a mayor pH (más básico), la amina está preferentemente desprotonada (RNH_2).

Esta relación permite transformar valores de K_a (o pK_a) de un ión amonio en los valores de K_b (o pK_b) de la amina. También permite recordar que cuando una amina es una base fuerte, su ión amonio conjugado es un ácido débil, o viceversa.

19.6 Efectos sobre la basicidad de las aminas

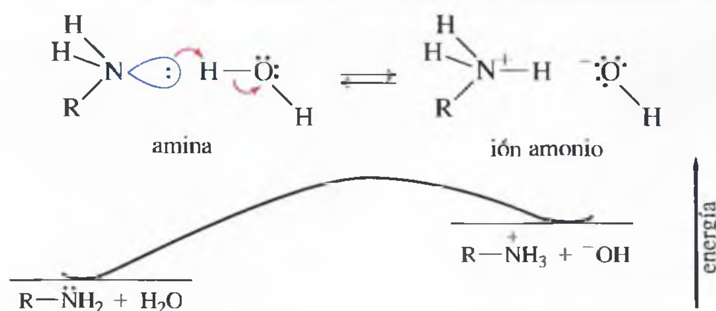
La Figura 19.4 muestra un diagrama de energía para la reacción de una amina con agua. A la izquierda se encuentran los reactivos: la amina y el agua, y a la derecha se encuentran los productos: el ión amonio y el ión hidróxido.

Cualquier hecho estructural que estabilice el ión amonio (respecto a la amina libre) hace que el equilibrio se desplace hacia la derecha y que la amina sea una base más fuerte. En el caso de que lo que se estabilice sea la amina, el equilibrio se desplazará hacia la izquierda, lo que hará que la amina sea una base más débil.

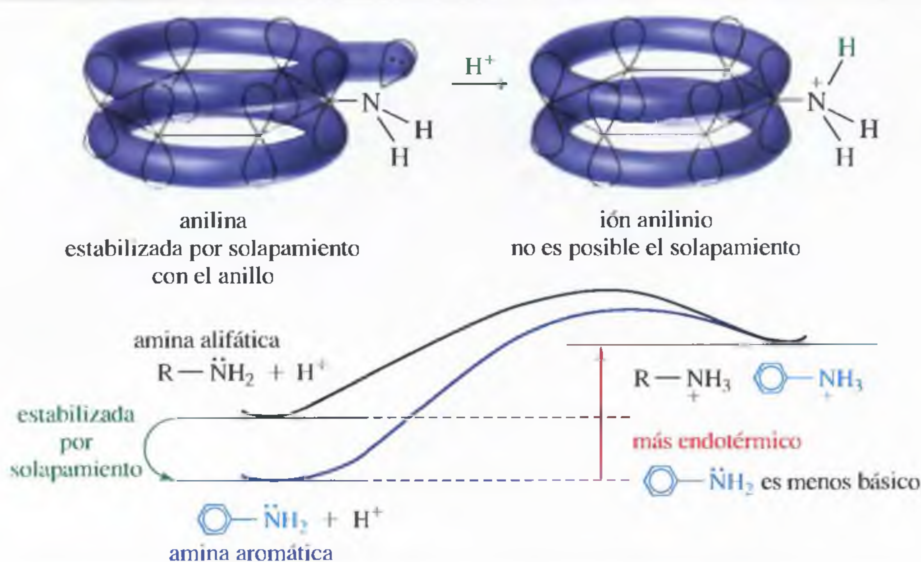
Sustitución por grupos alquilo A modo de ejemplo, considérense las basicidades relativas del amoniaco y de la metilamina. Los grupos alquilo son donantes de electrones. Como la metilamina tiene un grupo metilo, éste ayuda a estabiliza la carga positiva del nitrógeno. Esta estabilización disminuye la energía potencial del catión metilamonio, haciendo que la metilamina sea una base más fuerte que el amoniaco. Las alquilaminas sencillas generalmente son bases más fuertes que el amoniaco.



Se podría esperar que las aminas secundarias fueran bases más fuertes que las aminas primarias y que las aminas terciarias fueron las bases más fuertes de las tres. La



▶ **Figura 19.4**
Diagrama de energía potencial de la reacción de disociación básica de una amina.

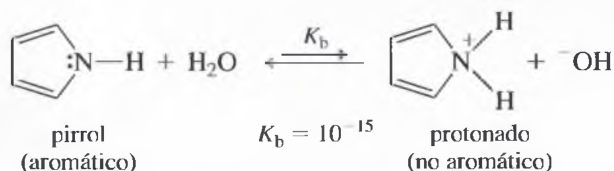


◀ Figura 19.5
La anilina está estabilizada por el solapamiento del par solitario con el anillo aromático. En el ión anilinio no es posible este solapamiento.

situación real es más compleja, debido a los efectos de solvatación. Como los iones amonio están cargados, el agua los solvata fuertemente y la energía de solvatación contribuye a la estabilidad. Los grupos alquilo adicionales alrededor de los iones amonio de las aminas secundarias y terciarias hacen que el número de moléculas de agua que solvatan a los iones disminuya. Estas tendencias opuestas (estabilización inductiva e impedimento estérico a la solvatación) se suelen anular entre ellas en la mayoría de los casos, por lo que las aminas primarias, secundarias y terciarias muestran rangos de basicidad parecidos.

Efectos de resonancia en la basicidad Las aminas aromáticas (anilinas y sus derivados) son bases más débiles que las aminas alifáticas sencillas (Tabla 19.3). Esta baja basicidad se debe a la deslocalización por resonancia de los electrones no enlazantes de las aminas (y, por tanto, a su menor disponibilidad). La Figura 19.5 muestra cómo la estabilización del reactivo (amina) hace que la amina sea menos básica. En la anilina, el solapamiento entre el anillo aromático y el orbital que contiene el par solitario del nitrógeno estabiliza al par solitario y lo hace menos reactivo. Este solapamiento no existe en el ión anilinio, por lo que el reactivo (anilina) está más estabilizado que el producto. La reacción está desplazada hacia la izquierda y la anilina es menos básica que la mayoría de las aminas alifáticas.

En la basicidad del pirrol también influyen los efectos por resonancia. El pirrol es una base muy débil, con un pK_b aproximadamente igual a 15. Como se vio en el Capítulo 15, el pirrol es aromático porque los electrones aparentemente no enlazantes del nitrógeno están alojados en un orbital p, donde contribuyen al sexteto aromático. Cuando el nitrógeno del pirrol se protona, el pirrol pierde su estabilización aromática, por lo tanto, la protonación del nitrógeno está desfavorecida y el pirrol es una base muy débil.

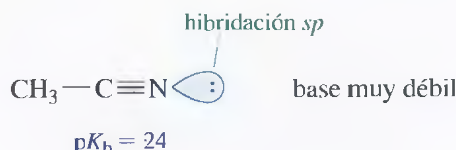


Efectos de hibridación Cuando se estudiaron los alquinos terminales (Sección 9.6) se vio que los electrones eran retenidos con más fuerza por los orbitales con mayor carácter s. Este principio ayuda a explicar por qué las aminas insaturadas tienden a ser bases más débiles que las aminas alifáticas simples. En la piridina, por ejemplo, los electrones no enlazantes ocupan un orbital sp^2, con mayor carácter s y con electrones más retenidos que los de un orbital sp^3 de una amina alifática. Los electrones no enlazantes de la piridina están

menos disponibles para enlazarse a un protón; sin embargo, la piridina no pierde su aromaticidad en la protonación y es una base mucho más fuerte que el pirrol.



El efecto del aumento del carácter *s* en la basicidad está incluso más pronunciado en los nitrilos, con hibridación *sp*. Por ejemplo, el acetonitrilo tiene un pK_b de 24, lo que indica que es una base muy débil. De hecho, se requiere un ácido fuerte concentrado para protonar al acetonitrilo.



base muy débil

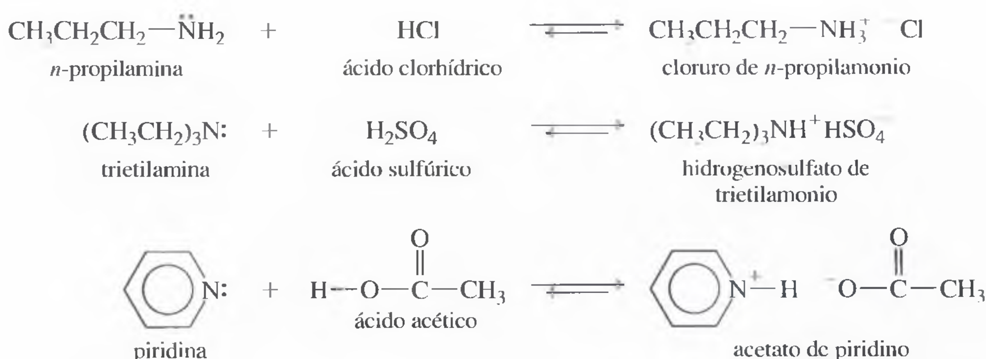
PROBLEMA 19.6

Coloque cada una de las siguientes sustancias, en cada apartado, por orden creciente de basicidad.

(a) $NaOH, NH_3, CH_3NH_2, Ph—NH_2$ **(b)** anilina, *p*-metilanilina, *p*-nitroanilina
(c) anilina, pirrol, piridina **(d)** pirrol, imidazol, 3-nitropirrol

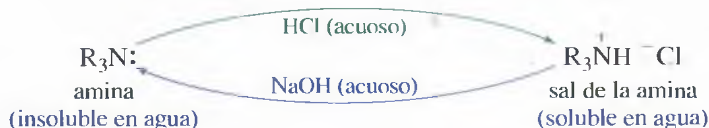
19.7 Sales de amonio

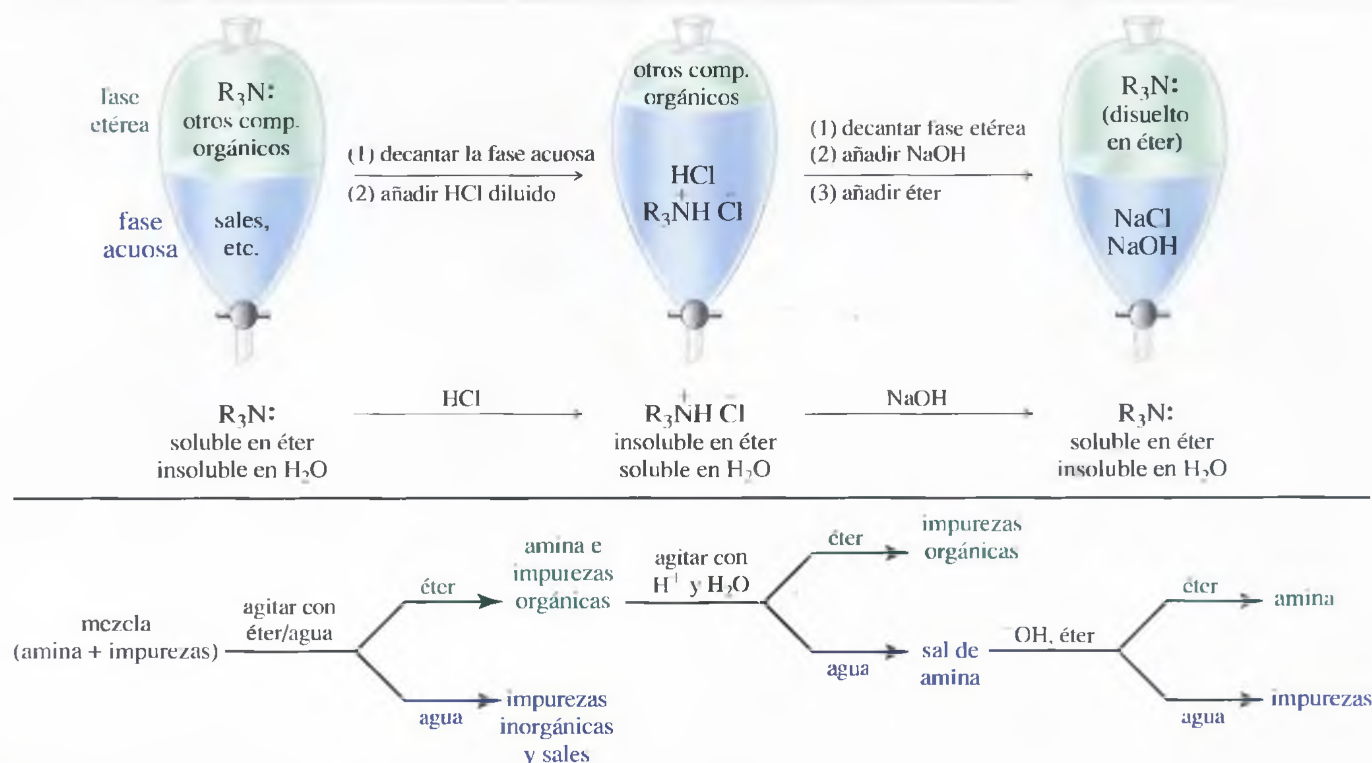
La protonación de una amina da lugar a una **sal de amina**. La sal de amina está formada por dos tipos de iones: el catión amonio y el anión derivado del ácido. Las sales de aminas sencillas se nombran como las **sales de amonio** sustituidas. Las sales de aminas complejas utilizan los nombres de la amina y del ácido que dan lugar a la sal.



Las sales de amina son iónicas, su punto de fusión es alto, son sólidos no volátiles; son mucho más solubles en agua que las aminas de las que derivan y ligeramente solubles en disolventes orgánicos no polares.

La formación de sales de amina se puede utilizar para aislar y caracterizar aminas. La mayoría de las aminas, que contienen más de seis átomos de carbono, son relativamente insolubles en agua. En presencia de ácido diluido (en disolución acuosa), estas aminas forman las sales de amonio correspondientes, por lo que se disuelven en agua. La formación de una sal soluble es una de las características de las pruebas para el grupo funcional amina.





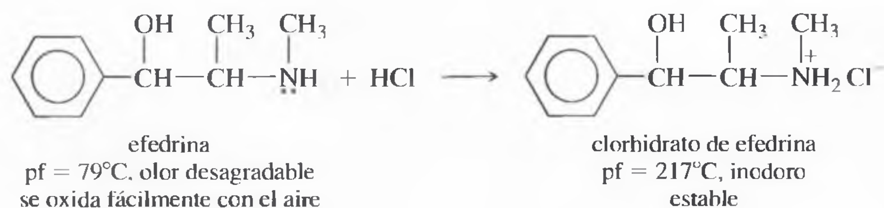
▲ **Figura 19.6**
La basicidad es una propiedad de las aminas que se puede utilizar para su purificación. La amina inicialmente es más soluble en éter que en agua; la adición de HCl diluido la transforma en sal de amonio, soluble en agua. La neutralización con NaOH regenera la amina.

La formación de sales de amina también se utiliza para separar las aminas de los componentes menos básicos (Figura 19.6). En ácido diluido, la amina forma una sal y se disuelve. Cuando la solución se transforma en alcalina (por adición de NaOH), se regenera la amina. La amina regenerada o bien se separa de la solución acuosa, o se extrae con un disolvente orgánico.

Muchos fármacos y aminas biológicamente importantes normalmente se almacenan y se utilizan en forma de sales. Las sales de amina son menos propensas a la descomposición por oxidación y a otras reacciones, y no tienen olor desagradable. Las sales son solubles en agua y se transforman fácilmente en soluciones para utilizarlas en forma de jarabes o como soluciones inyectables.

A modo de ejemplo, la efedrina es muy utilizada en medicamentos contra el catarro y alergias. La efedrina tiene un punto de fusión de 79°C, un olor desagradable a pescado, y se oxida en presencia de aire. El clorhidrato de efedrina tiene un punto de fusión de 217°C, no se oxida con el aire y es inodoro; por este motivo, es preferible la utilización de la sal para formular medicamentos.

La efedrina es el principal ingrediente del Ma Huang, una hierba medicinal que inicialmente se utilizaba para el tratamiento del asma. Ahora se utiliza como producto natural para estimular y mejorar el estado de ánimo, reducir la fatiga y perder peso, pero sus efectos estimulantes pueden acarrear graves consecuencias para el corazón.

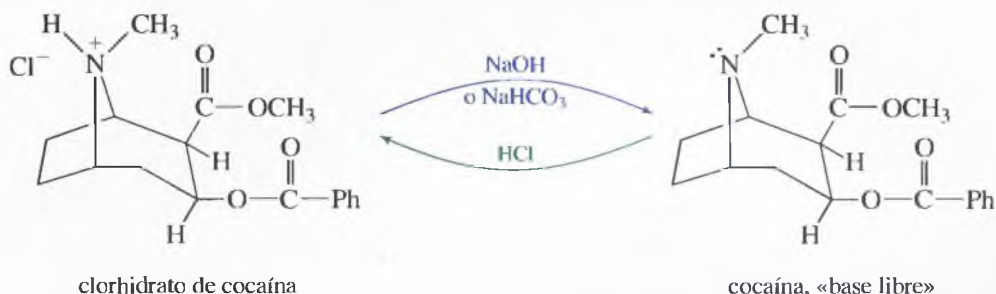


La química de las sales de las aminas juega un papel importante en la drogadicción. La cocaína, por ejemplo, generalmente se consume en forma de clorhidrato, que es más



La cocaína con frecuencia se coloca sobre un espejo, separada en forma de «rayas», y se esnifa o aspira por la nariz. El *crack* de cocaína se vende en forma de rocks y se utiliza para fumar.

estable y tiene un olor más suave, para que pueda pasar más desapercibida ante los controles legales. Fumar cocaína produce un efecto más intenso y una mayor adicción debido a la rápida absorción por los pulmones. Pero el clorhidrato de cocaína no es volátil y tiende a descomponerse antes de vaporizarse. Cuando el clorhidrato de cocaína se trata con hidróxido de sodio y se extrae con éter se vuelve a transformar en la base volátil, utilizada para fumar. Esta cocaína libre es peligrosa, ya que contiene gran cantidad de éter. Otra alternativa que emplean los drogadictos es mezclar una pasta de clorhidrato de cocaína con hidrogenocarbonato de sodio y dejarla secar en forma de piezas sólidas o *rocks*. Esta mezcla se conoce como «crack de cocaína» por el sonido que emite cuando se calienta.



19.8 Sales de amonio y catalizadores de transferencia de fase

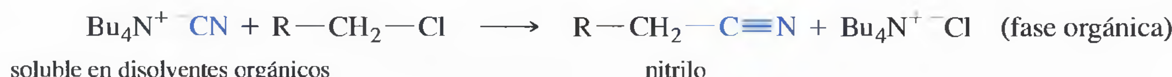
Las sales de amonio cuaternario ($R_4N^+\ ^-X$) son especialmente útiles, ya que son solubles en agua y en disolventes orgánicos no polares. Funcionan como **catalizadores de transferencia de fase** para facilitar la disolución de reactivos iónicos en disolventes orgánicos, en los que en otras condiciones no se disolverían. A modo de ejemplo, se puede considerar la reacción de la **Figura** 19.7. Esta reacción genera diclorocarbeno ($:CCl_2$) a partir de cloroformo por eliminación en alfa utilizando hidróxido de sodio (*véase* Sección 8.9B). El diclorocarbeno se adiciona al ciclohexeno para formar un nuevo anillo de ciclopropano.

El matraz Erlenmeyer que se representa a la izquierda, en la Figura 19.7, muestra la reacción antes de añadir un catalizador de transferencia de fase. La fase acuosa se encuentra en la capa superior y el cloroformo se encuentra en la parte inferior. El hidróxido de sodio se disuelve en agua pero no en cloroformo, por lo que se encuentra en la fase acuosa. El ciclohexeno se disuelve en cloroformo pero no en agua, por lo que se encuentra en la fase del cloroformo. En estas condiciones prácticamente no se produce reacción, incluso aunque se utilice un agitador de alta velocidad.

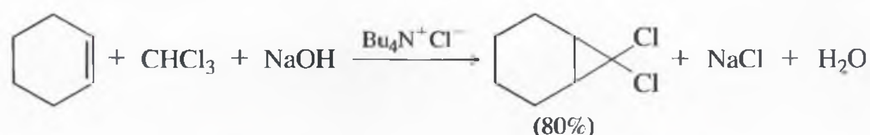
El matraz Erlenmeyer representado a la derecha muestra la reacción después de añadir cloruro de tetrabutilamonio, catalizador de transferencia de fase. El ión tetrabutilamonio forma un par iónico con el ión hidróxido. Este par iónico tiene grupos alquilo voluminosos que incrementan su solubilidad en disolventes orgánicos, por lo que puede pasar (utilizando un agitador de alta velocidad) a la fase de cloroformo. En la fase orgánica, el ión hidróxido es más reactivo que en la fase acuosa, ya que deja de estar rodeado de las moléculas de agua que lo solvatan. El hidróxido reacciona con el cloroformo para formar diclorocarbeno, que reacciona con ciclohexano para dar lugar al producto ciclopropanado.

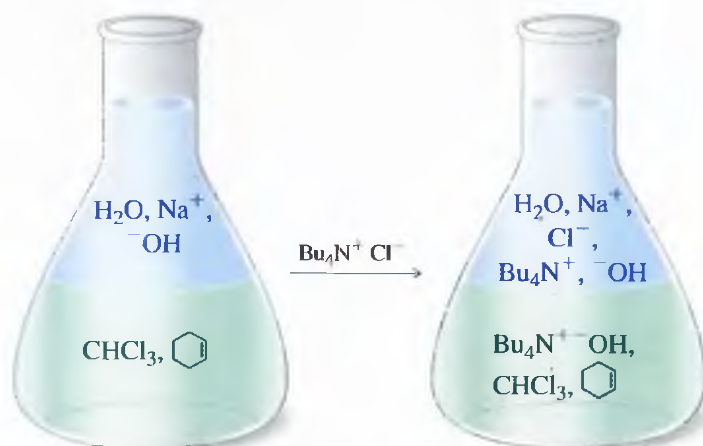
También se pueden transferir a fases orgánicas otros aniones mediante catalizadores de transferencia de fase del tipo tetraalquilamonio. Por ejemplo, el cianuro de sodio (NaCN) no es soluble en la mayoría de los disolventes orgánicos, pero el ión cianuro (^-CN) se puede utilizar como nucleófilo en disolventes orgánicos en condiciones de transferencia de fase. De la misma forma que el ión hidróxido, el ión cianuro es un nucleófilo más fuerte en la fase orgánica porque no está solvatado por moléculas de agua.





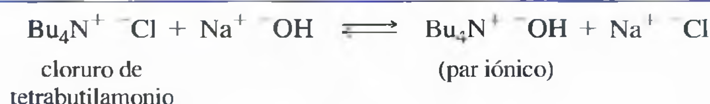
Reacción global



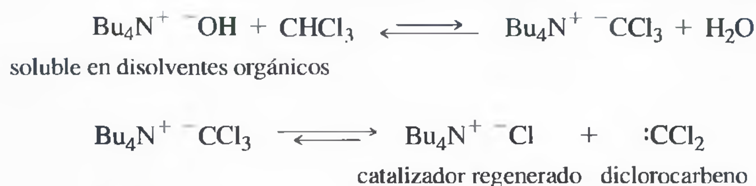


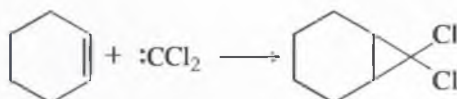
Mecanismo

1. Fase acuosa



2. Fase orgánica



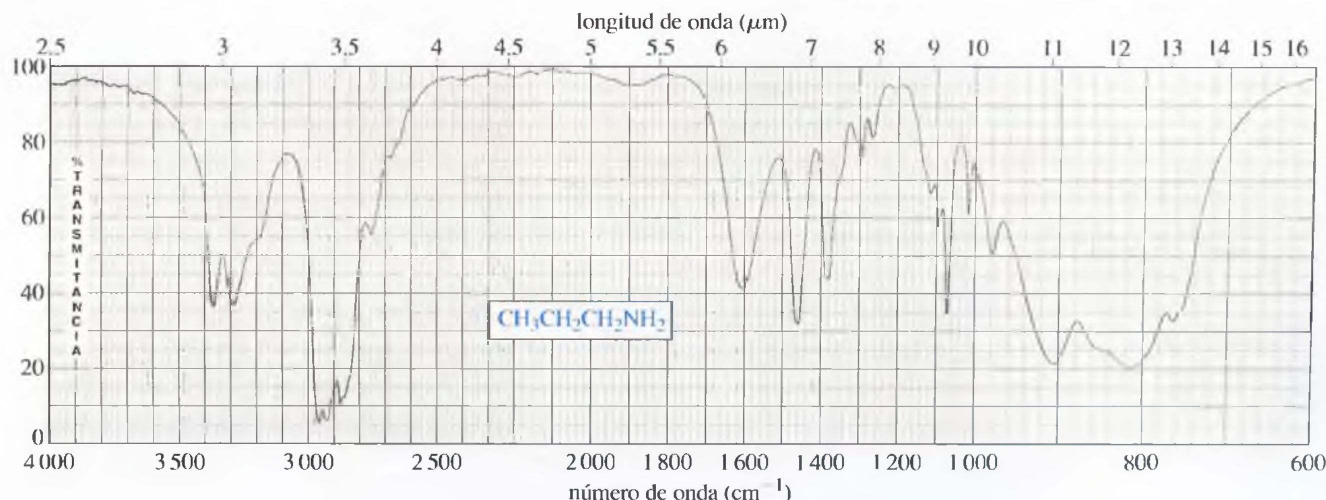


▲ **Figura 19.7**
Utilización de un catalizador de transferencia de fase. Este ejemplo muestra la reacción del ciclohexeno y el cloroformo, los dos insolubles en agua, con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50%.

19.9 Espectroscopía de las aminas

19.9A Espectroscopía infrarroja

La absorción de IR más característica de las aminas primarias y secundarias es la de tensión N—H, cuya frecuencia aparece entre 3 200 y 3 500 cm^{-1}. Como esta absorción suele ser ancha, se confunde fácilmente con la tensión O—H del alcohol; sin embargo, en la mayoría de los casos, suele haber uno o más picos visibles en la región de tensión N—H del espectro de una amina. Las aminas primarias (R—NH_2) generalmente presentan dos picos N—H, mientras que las aminas secundarias (R_2N—H) suelen presentar



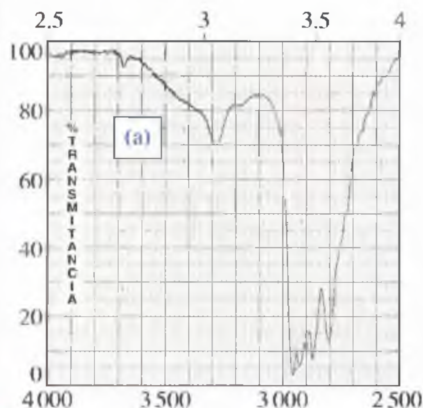
▲ **Figura 19.8**
Espectro de infrarrojo de la 1-propanamina. Observe las absorciones N—H características a 3 300 y 3 400 cm^{-1}.

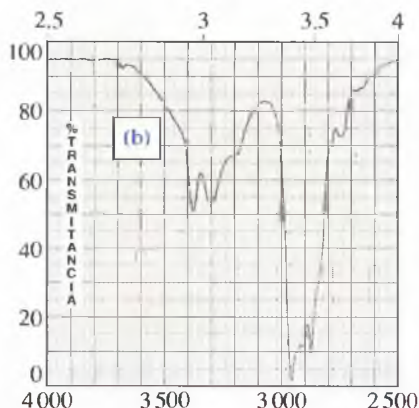
uno. Las aminas terciarias (R_3N) no presentan absorciones N—H. En la Figura 19.8 se pueden observar las absorciones N—H características del espectro de IR de la 1-propanamina, una amina primaria. En la Figura 12.10 se representa el espectro de IR de una amina secundaria y en la Figura 12.9 el de un alcohol, para poder hacer la comparación.

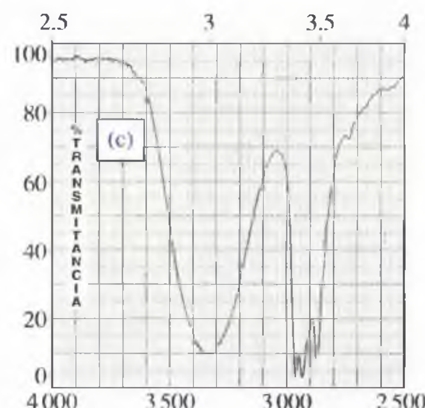
A pesar de que el espectro de IR de una amina también contiene absorciones debidas a las vibraciones de los enlaces C—N, estas vibraciones aparecen entre 1 000 y 1 200 cm^{-1}, en la misma región que las vibraciones C—C y C—O, por lo que no son muy útiles para identificar una amina.

PROBLEMA 19.7

Los siguientes espectros de IR parciales corresponden a una amina primaria, una amina secundaria y un alcohol. Diga a qué grupo funcional corresponde cada uno de los espectros.





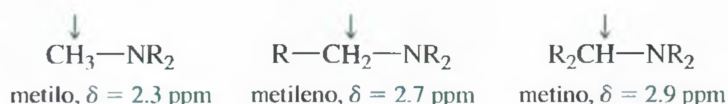


19.9B Espectroscopía de RMN de protón

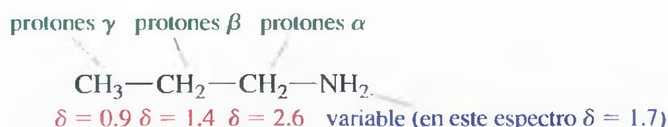
De la misma forma que los protones O—H de los alcoholes, los protones N—H de las aminas absorben a desplazamientos químicos que dependen de la intensidad de los enlaces de hidrógeno. En la formación de enlaces de hidrógeno influyen el disolvente y la concentración de la muestra y, por lo tanto, el desplazamiento químico. Los desplazamientos químicos del enlace N—H aparecen entre 1 y 4 ppm.

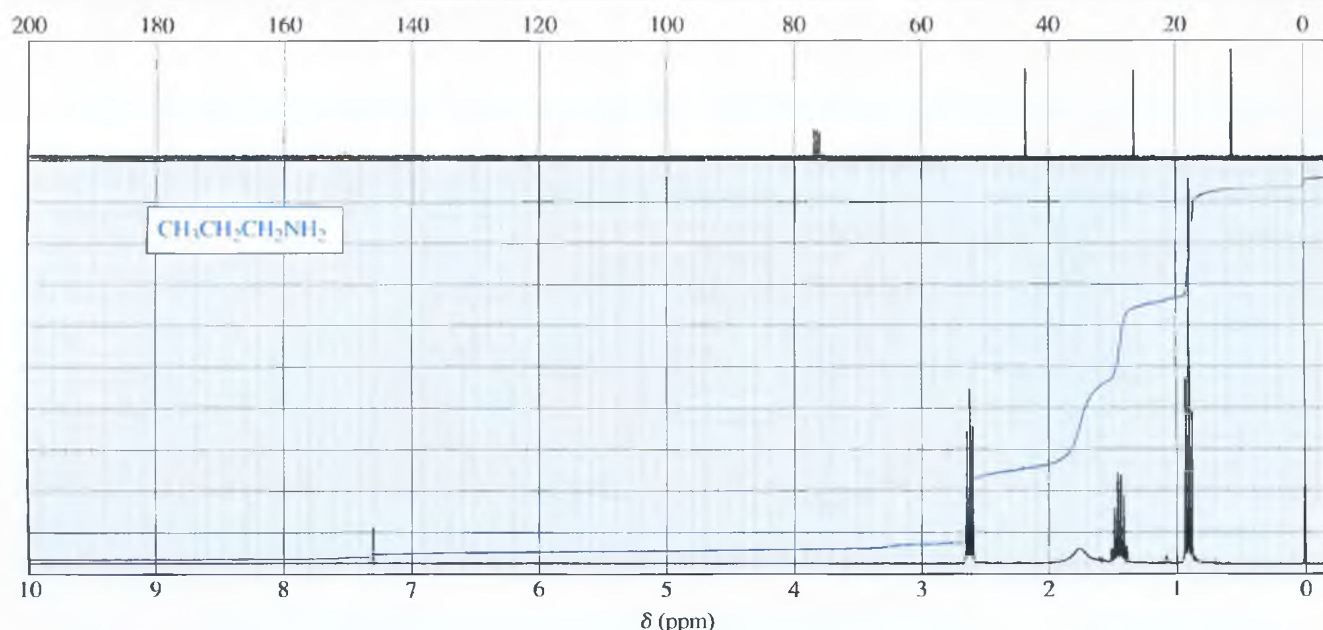
Otra semejanza entre los protones O—H y N—H, en muchos casos, es su incapacidad para mostrar desdoblamientos espín-espín. En algunas muestras, los protones N—H se intercambian de una molécula a otra a una velocidad elevada y en un tiempo inferior a la escala de tiempo del experimento de RMN, por lo que los protones N—H no muestran acoplamientos magnéticos. Algunas veces, los protones N—H de una amina pura muestran un desdoblamiento claro, pero estos casos son raros. Lo más frecuente es que los protones N—H aparezcan como picos anchos. Un pico ancho suele indicar la existencia de protones N—H. Igual que en el caso de los protones O—H, la absorción de los protones N—H disminuye o desaparece después de agitar la muestra con D_2O.

El nitrógeno no es tan electronegativo como el oxígeno y los halógenos, por lo que los protones de los átomos de carbono en α de las aminas no están tan fuertemente desapantallados. Los protones del átomo de carbono α de las aminas generalmente absorben entre 2 y 3, pero la posición exacta depende de la estructura y del tipo de sustitución de la amina.



Los protones en beta respecto al átomo de nitrógeno presentan un efecto mucho más pequeño, generalmente absorben entre 1.1 y 1.8 ppm. Este desplazamiento químico muestra un movimiento hacia campo más bajo de aproximadamente 0.2 ppm, como consecuencia de la relación en beta. El espectro de RMN de la 1-propanamina (Figura 19.9) muestra estos desplazamientos químicos característicos.

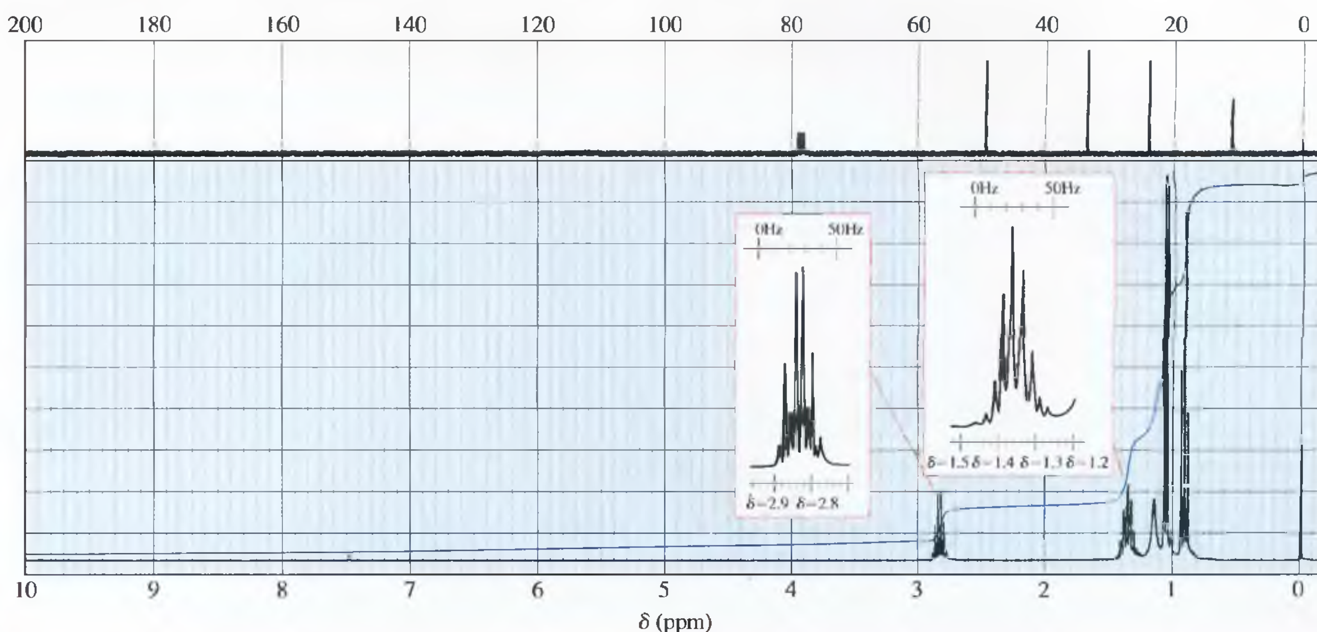




▲ **Figura 19.9**
Espectro de RMN de protón y ^{13}C de la 1-propanamina.

PROBLEMA 19.8

A continuación se representa el espectro de RMN de protón de un compuesto de fórmula $C_4H_{11}N$. Determine la estructura de esta amina y diga a qué protones de la estructura corresponde cada uno de los picos.



19.9C Espectroscopía de RMN de carbono

El átomo de carbono en α, enlazado al nitrógeno de una amina, generalmente presenta un desplazamiento químico entre 30 y 50 ppm. Este intervalo está de acuerdo con la regla general de que un átomo de carbono muestra un desplazamiento químico aproximadamente veinte veces superior a los protones que van enlazados a él. Por ejemplo, en la propanamina (Figura 19.9), el átomo de carbono en α absorbe a 45 ppm, mientras que sus protones absorben a 2,7 ppm; el carbono en β está menos desapantallado, absorbiendo a 27 ppm, mientras que sus protones resuenan a 1.5 ppm; sobre el átomo de carbono en γ, el efecto debido a la presencia del átomo de nitrógeno es pequeño, absorbiendo a 11 ppm. La Tabla 19.4 recoge los desplazamientos químicos de RMN de carbono de algunas aminas representativas.

TABLA 19.4 Desplazamientos químicos de RMN de carbono de algunas aminas representativas

δ	γ	β	α		
			CH_3— 26.9	NH_2	metanamina
		CH_3— 17.7	CH_2— 35.9	NH_2	etanamina
	CH_3— 11.2	CH_2— 27.3	CH_2— 44.9	NH_2	1-propanamina
CH_3— 14.0	CH_2— 20.4	CH_2— 36.7	CH_2— 42.3	NH_2	1-butanamina

PROBLEMA 19.9

A continuación se dan los desplazamientos químicos de RMN de carbono de la dietilmetilamina, piperidina, 1-propanol y propanol. Determine qué espectro corresponde a cada estructura e indique qué átomos de carbono son responsables de cada absorción.

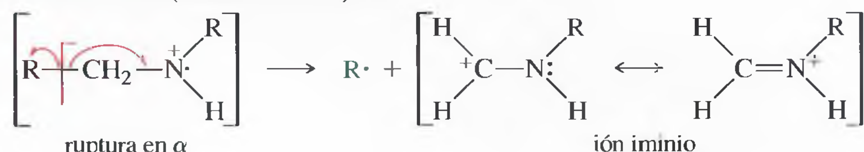
(a) 25.9, 27.8, 47.9 **(b)** 13.8, 47.5, 58.2 **(c)** 7.9, 44.7, 201.9 **(d)** 10.0, 25.8, 63.6

19.9D Espectrometría de masas

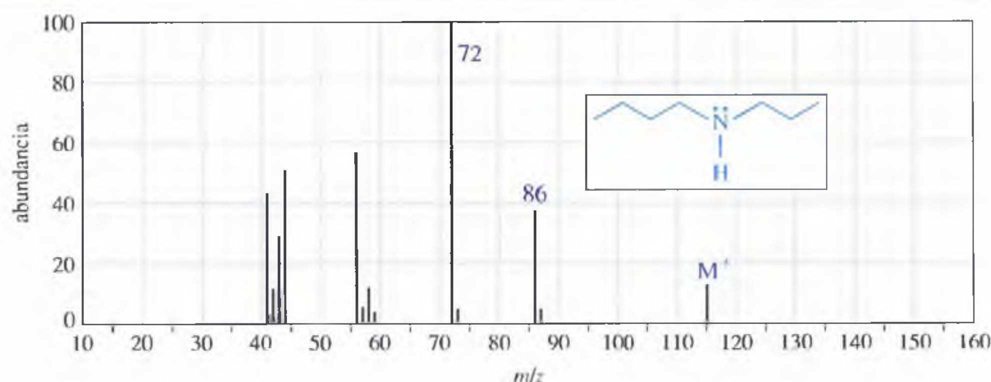
La información más valiosa que proporciona el espectro de masas es la posibilidad de determinar la masa molecular de un compuesto. Los compuestos estables que sólo contienen carbono, hidrógeno, oxígeno, cloro, bromo y yodo dan lugar a iones moleculares con números de masa pares. En cambio, la mayoría de sus fragmentos tienen números de masa impares. Esto es debido a que el carbono y el oxígeno tienen valencias y números de masa pares.

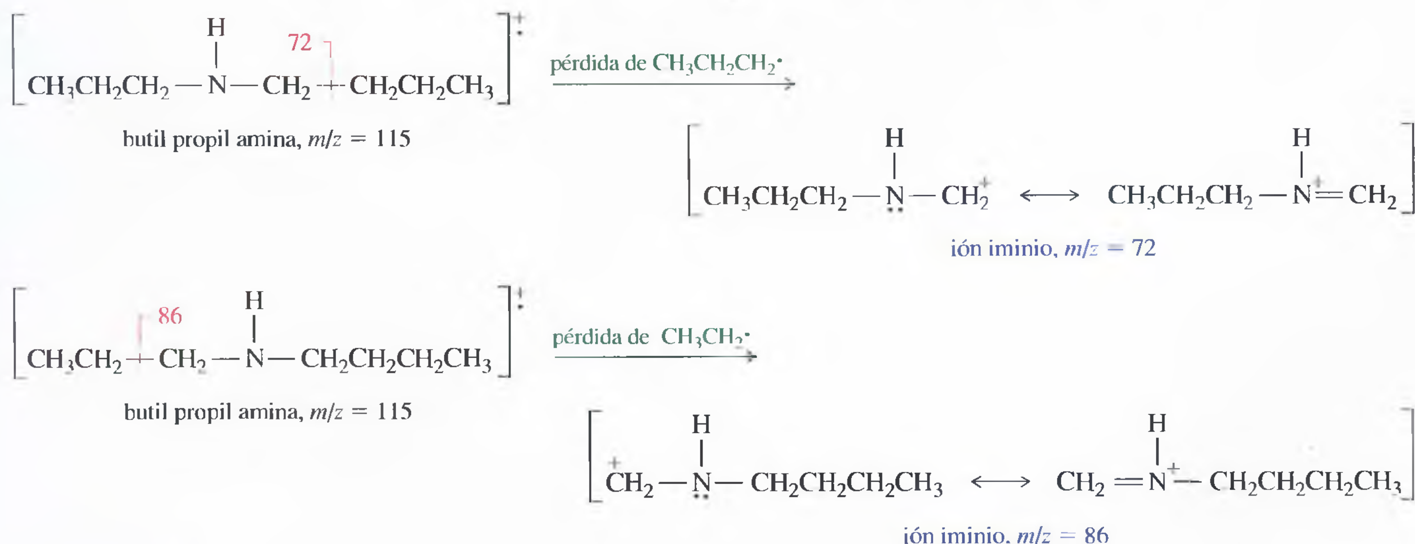
El nitrógeno tiene valencia impar y número de masa par. Cuando un átomo de nitrógeno está presente en una molécula estable, la masa molecular es impar. De hecho, cuando hay un número impar de átomos de nitrógeno en una molécula, el ión molecular tiene un número de masa impar.

La fragmentación más frecuente de las aminas es la ruptura en α para dar lugar a un catión estabilizado por resonancia: un ión *iminio*. Este ión es simplemente una forma protonada de una imina (Sección 18.16).



La Figura 19.10 muestra el espectro de masas de la butil propil amina. El pico base (m/z = 729 corresponde a la ruptura en α con pérdida de un radical propilo para dar lugar a un ión iminio estabilizado por resonancia. Una ruptura en α similar, con pérdida de un radical etilo, da lugar al pico a m/z = 86.





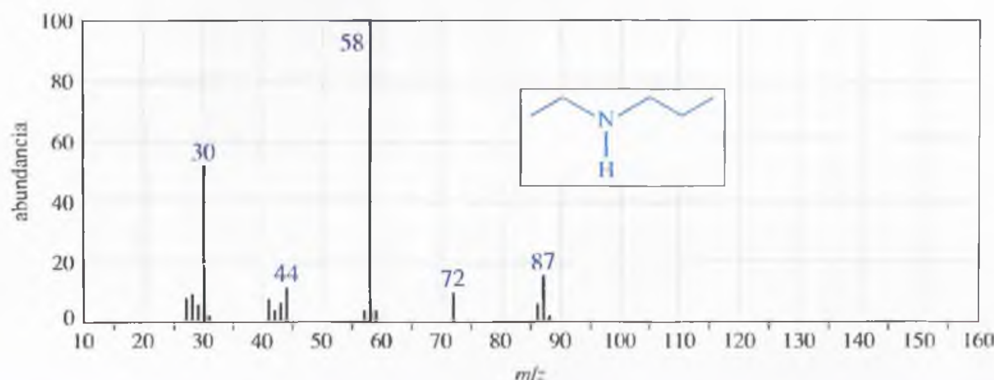
▲ Figura 19.10
Espectro de masas de la butil propil amina. Observe el número de masa impar del ión molecular y los números de masa pares de la mayoría de los fragmentos. El pico base corresponde a la ruptura en α en el grupo butilo, dando lugar a un radical propilo y a un ión iminio esabilizado por resonancia.

PROBLEMA 19.10

(a) Diga qué fragmentación se produce para dar lugar al pico base a $m/z = 58$ en el espectro de masas de la etil propil amina, representada en la parte inferior.

(b) Explique cómo una ruptura similar en el grupo etilo da lugar a un ión a $m/z = 72$.

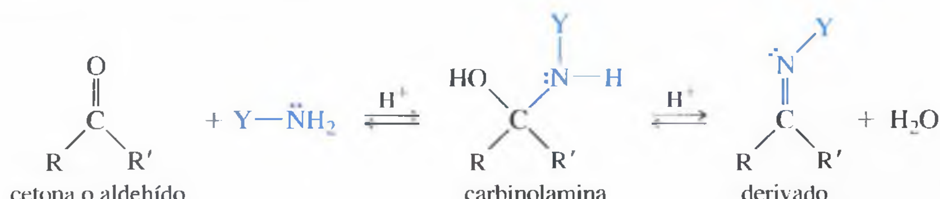
(c) Explique por qué el pico a $m/z = 72$ es mucho más débil que el pico a $m/z = 58$.



19.10 Reacciones de las aminas con cetonas y aldehídos (revisión)

Al contrario que se ha hecho con otros grupos funcionales, antes de estudiar la síntesis de las aminas, se estudiarán sus reacciones. Se cree más conveniente hacerlo de esta forma, ya que la mayor parte de las síntesis de las aminas tienen como sustancia de partida a una amina (o amoniaco), a la que se añaden grupos para obtener aminas más sustituidas. En otras palabras, en la mayoría de las síntesis de aminas se aplican las reacciones de las aminas. Si se estudian primero las reacciones, se entenderá cómo utilizar estas reacciones para transformar aminas sencillas en otras más complicadas.

En la Sección 18.16 se vio que las aminas atacan a las cetonas y los aldehídos. Cuando este ataque nucleofílico es seguido de una deshidratación, se obtiene una imina (base de Schiff). La reacción análoga de un derivado de hidrazina da lugar a una hidrazona y la reacción con hidroxilamina da lugar a una oxima. En la Sección 19.19 se utilizarán estas reacciones para sintetizar aminas.



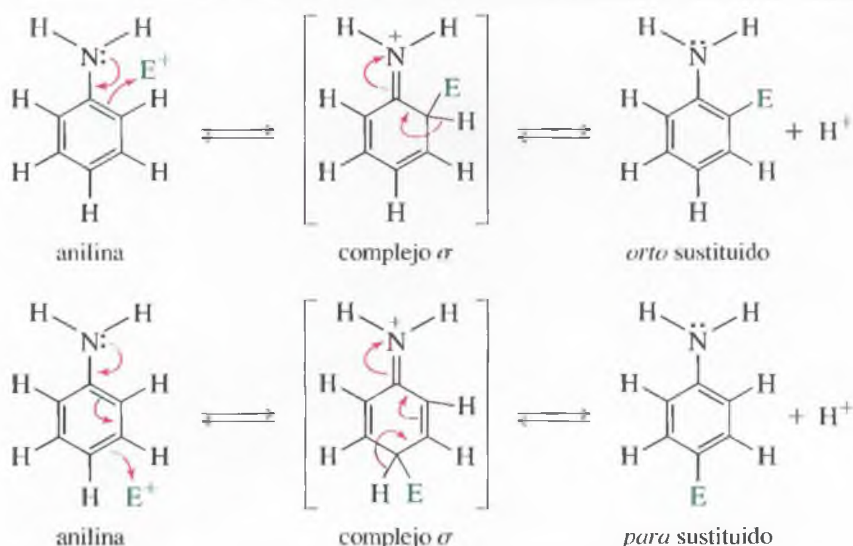
Y = H o alquilo da lugar a una imina (base de Schiff)
Y = OH da lugar a una oxima
Y = NHR da lugar a una hidrazona

19.11 Sustitución aromática en arilaminas y piridina (revisión)

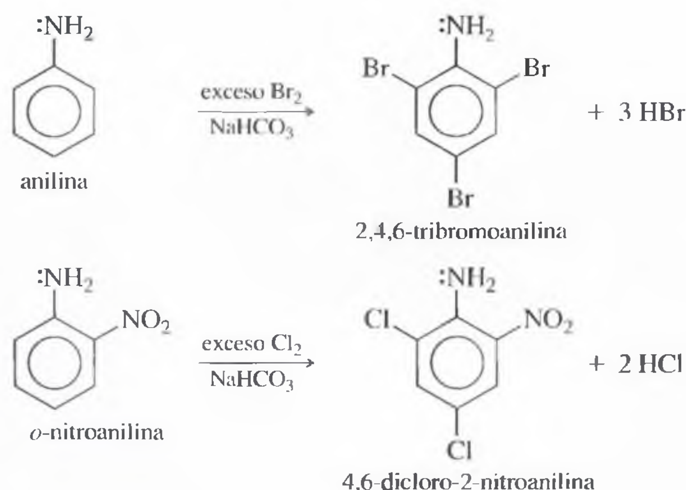
19.11A Sustitución aromática electrofílica de las arilaminas

En una arilamina, los electrones no enlazantes del nitrógeno ayudan a estabilizar a los intermedios que se obtienen por el ataque electrofílico en la posición *orto* o *para* respecto al grupo amino; como consecuencia, los grupos amino son grupos fuertemente activadores y *orto, para*-directores. La Figura 19.11 muestra los complejos sigma que están implicados en la sustitución *orto* y *para* de la anilina.

Las reacciones siguientes muestran la halogenación de los derivados de la anilina, la cual se produce con rapidez, sin necesidad de un catalizador. Si se utiliza un exceso de reactivo, todas las posiciones *orto* y *para*, respecto al grupo amino, que estén sin sustituir quedan sustituidas.



◀ **Figura 19.11**
El grupo amino es un activador fuerte y *orto, para*-director. Los electrones no enlazantes del nitrógeno estabilizan el complejo σ cuando el ataque se produce en las posiciones *orto* o *para*.



Se ha de tener precaución con las reacciones de los derivados de anilina. Los ácidos fuertes, cuando se utilizan como reactivos, protonan el grupo amino, dando lugar a una sal de amonio portadora de una carga positiva. El grupo $—NH_3^+$ es fuertemente desactivante (y orientador-*meta*). Por lo tanto, los ácidos fuertes son inapropiados para la sustitución en las anilinas. Los ácidos oxidantes (como el ácido nítrico y el ácido sulfúrico) pueden oxidar el grupo amino, produciendo la descomposición y, ocasionalmente, reacciones violentas. En la Sección 19.13 se verá cómo el grupo amino se debe acilar, con objeto de disminuir su basicidad y hacer posible la sustitución por una amplia gama de electrófilos.

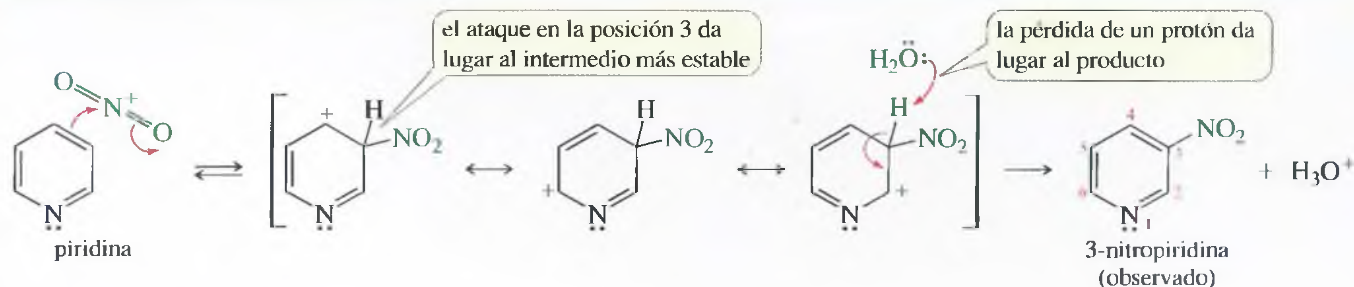


19.11B Sustitución aromática electrofílica de la piridina

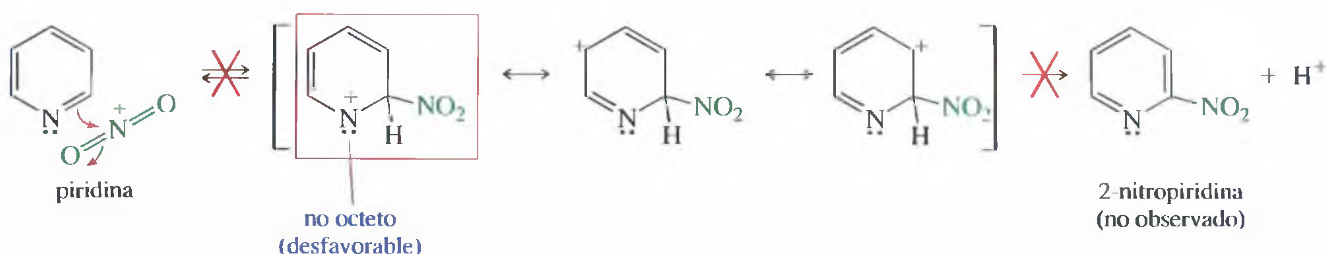
En estas reacciones de sustitución aromática, la piridina se comporta como un anillo bencénico fuertemente desactivado. Las reacciones de Friedel-Crafts no se producen y hay otros tipos de sustituciones que requieren condiciones inusualmente fuertes. La desactivación se debe al efecto sustractor de electrones del átomo electronegativo de nitrógeno. Sus electrones no enlazantes son perpendiculares al sistema π y no pueden estabilizar al intermedio cargado positivamente. Cuando la piridina reacciona, da lugar a reacciones de sustitución en la posición 3, de forma análoga a la sustitución *meta* que presentan los derivados desactivados del benceno. Las reacciones siguientes comparan los intermedios que se forman en la nitración de la piridina en la posición 2 y en la posición 3.

MECANISMO Sustitución aromática electrofílica de la piridina

Se observa ataque en la posición 3

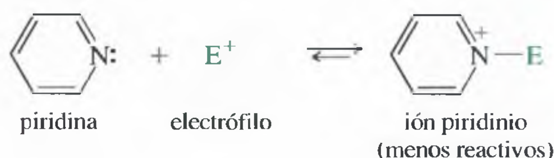


Ataque en la posición 2 (no observado)



El ataque electrofílico en la posición 2 de la piridina da lugar a un intermedio inestable. Una de las estructuras de resonancia tiene una carga positiva y sólo seis electrones en el nitrógeno; por el contrario, las tres formas de resonancia del intermedio que se forma debido al ataque en la posición 3 tiene la carga positiva en los átomos de carbono menos electronegativos.

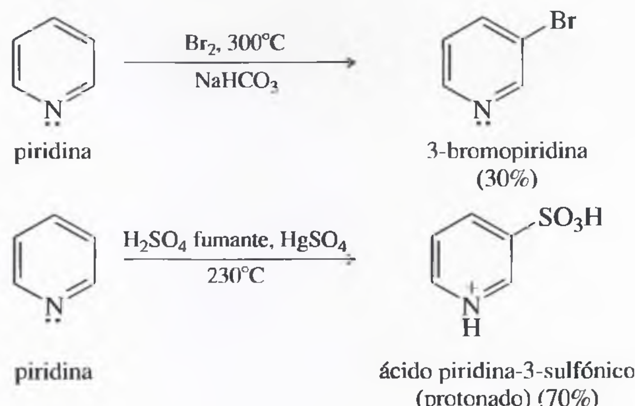
La sustitución electrofílica de la piridina está más dificultada debido a la tendencia que tiene el átomo de nitrógeno de ser atacado por electrófilos y adquirir una carga positiva. El ión piridinio cargado positivamente es incluso más resistente que la piridina a la sustitución electrofílica.



PROBLEMA 19.11

Proponga un mecanismo para la nitración de la piridina en la posición 4 y explique por qué no se observa esta orientación.

A continuación se muestran dos sustituciones electrofílicas de la piridina. Se puede observar que estas reacciones requieren condiciones severas y que los rendimientos son entre bajos y medianos.



PROBLEMA 19.12

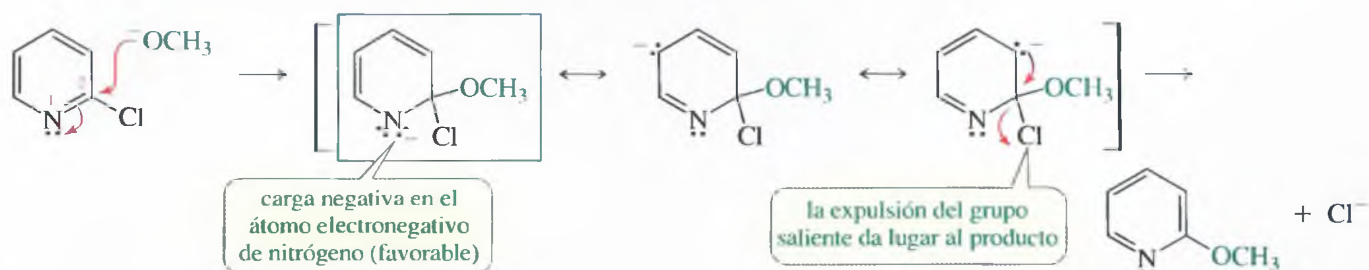
Proponga un mecanismo para la sulfonación de la piridina, explicando por qué la sulfonación se produce en la posición 3.

19.11C Sustitución aromática nucleofílica de la piridina

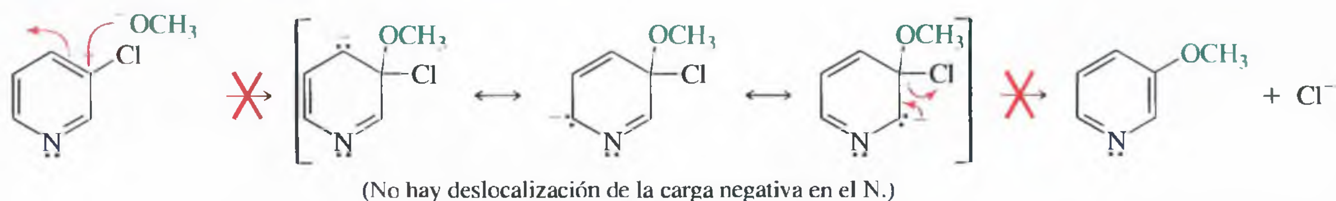
La piridina está desactivada respecto a un ataque electrofílico, pero está activada respecto a una sustitución nucleofílica aromática. Si en la posición 2 o 4 hay un buen grupo saliente, un nucleófilo puede atacar y desplazar al grupo saliente. La siguiente reacción muestra un ataque nucleofílico en la posición 2. El intermedio está estabilizado por la deslocalización de la carga negativa en el átomo electronegativo de nitrógeno. Esta estabilización no es posible si el ataque se produce en la posición 3.

MECANISMO Sustitución aromática nucleofílica de la piridina

Se observa el ataque nucleofílico en la posición 2



Ataque nucleofílico en la posición 3 (no se observa)



(No hay deslocalización de la carga negativa en el N.)

PROBLEMA 19.13

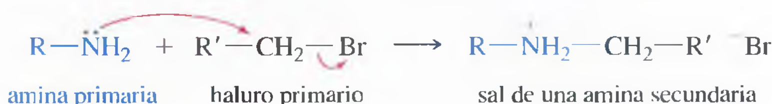
Se ha considerado la sustitución aromática nucleofílica de la piridina en la posición 2 y en la posición 3, pero no en la posición 4. Complete los tres posibles casos representando el mecanismo para la reacción del ión metóxido con la 4-cloropiridina.

PROBLEMA 19.14

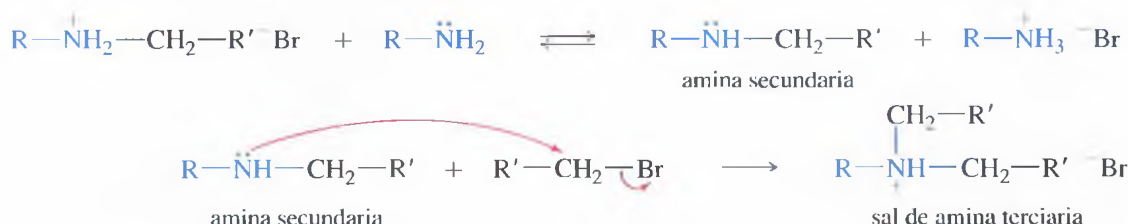
(a) Proponga un mecanismo para la reacción de la 2-bromopiridina con amiduro de sodio para dar lugar a 2-aminopiridina.
(b) Cuando en esta reacción se utiliza 3-bromopiridina, se requieren condiciones de reacción más fuertes y se obtiene una mezcla de 3-aminopiridina y 4-aminopiridina. Proponga un mecanismo para explicar este resultado.

19.12 Alquilación de aminas con haluros de alquilo

Las aminas reaccionan con haluros de alquilo primarios para dar lugar a haluros de amonio alquilados. La alquilación transcurre mediante un mecanismo S_N2, por lo que no es factible con haluros terciarios, ya que están demasiado impedidos. Los haluros secundarios suelen dar rendimientos bajos, predominando la eliminación sobre la sustitución.



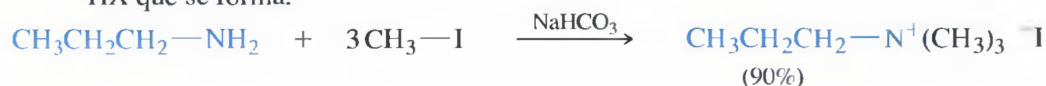
Desgraciadamente, la sal que se forma inicialmente se puede desprotonar, y la amina secundaria resultante es nucleofílica y puede reaccionar con otra molécula de haluro.



La desventaja de la alquilación directa es que no se puede parar en el estado deseado. Incluso aunque sólo se añada un equivalente de haluro, algunas moléculas de amina pueden reaccionar una vez, otras dos y algunas hasta tres veces (para formar la sal de tetraalquilamonio); otras ni siquiera reaccionan. Se forma así una mezcla compleja.

La alquilación de las aminas puede conducir, con buenos rendimientos, a los productos alquilados deseados en dos tipos de reacciones:

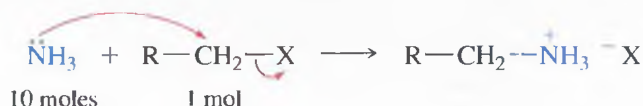
1. *Alquilación «exhaustiva» para obtener la sal de tetraalquilamonio.* Se evita la formación de mezclas de diferentes productos alquilados cuando se añade una cantidad suficiente de haluro de alquilo, para alquilar la amina el número máximo de veces que sea posible. Esta **alquilación exhaustiva** da lugar a la sal de tetraalquilamonio. Se añade una base que no sea muy fuerte (normalmente $NaHCO_3$ o NaOH diluido) para desprotonar las aminas alquiladas intermedias y neutralizar la gran cantidad de HX que se forma.



PROBLEMA 19.15

Proponga un mecanismo para mostrar las sucesivas alquilaciones de la amina inicial que conducen a la sal de amonio cuaternario anterior.

2. *Reacción con gran exceso de amoniaco*. Como el amoniaco es barato y su masa molecular es pequeña, es conveniente utilizar un gran exceso. Cuando se añade un haluro de alquilo primario a un gran exceso de amoniaco se forma una amina primaria y la probabilidad de dialquilación es pequeña. El exceso de amoniaco se elimina fácilmente por evaporación.

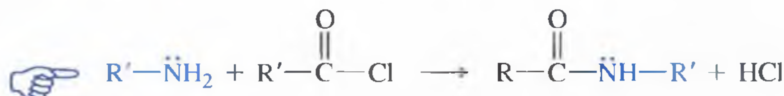


PROBLEMA 19.16

Explique cómo utilizaría la alquilación directa para sintetizar los siguientes compuestos:
(a) yoduro de benciltrimetilamonio **(b)** 1-pentanamina **(c)** bencilamina

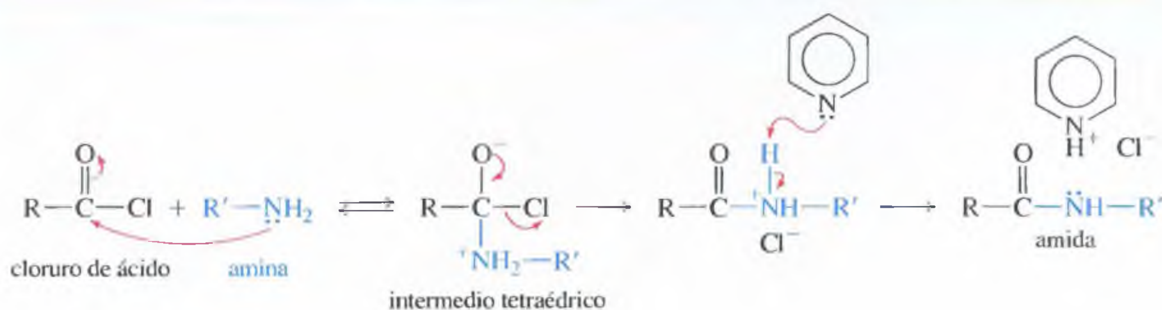
19.13 Acilación de aminas con cloruros de ácido

Las aminas primarias y secundarias reaccionan con haluros de ácido para formar amidas. Esta reacción es una *sustitución nucleofílica en el grupo acilo*: sustitución de un grupo saliente en un carbono carbonílico por un nucleófilo. En los Capítulos 20 y 21 se estudiará detalladamente esta sustitución nucleofílica en el grupo acilo. En este caso, la amina sustituye al ión cloruro.

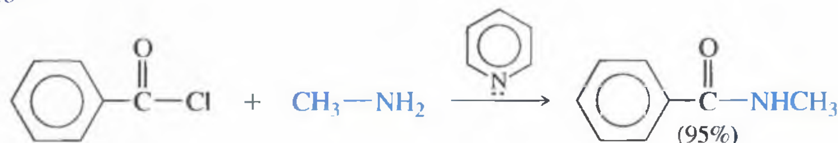


La amina ataca al grupo carbonilo de un cloruro de ácido de forma parecida a como ataca al grupo carbonilo de una cetona o de un aldehído. El cloruro de ácido es más reactivo que la cetona o el aldehído debido a que el átomo electronegativo de cloro sustrae densidad electrónica del carbono carbonílico, haciéndolo más electrofílico. El átomo de cloro del intermedio tetraédrico es un buen grupo saliente. El intermedio tetraédrico expulsa al cloro para formar la amida. Con frecuencia se añade una base como la piridina o NaOH para neutralizar el HCl que se produce.

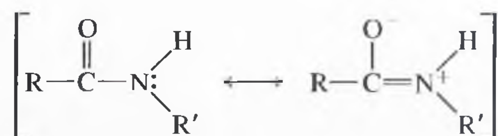
MECANISMO Acilación de una amina por un cloruro de ácido



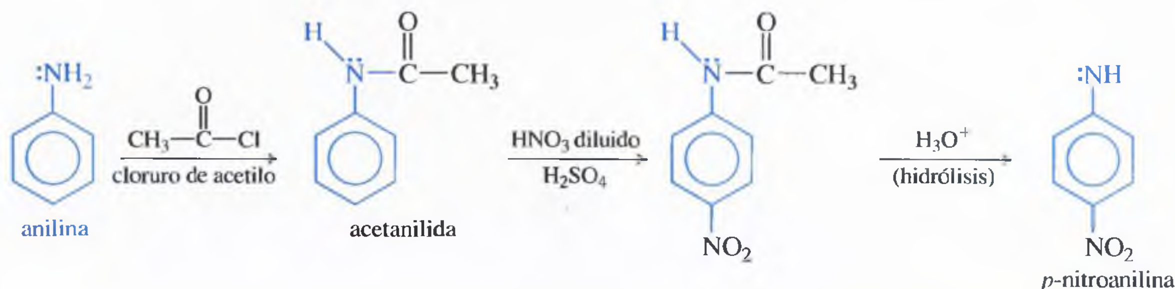
Ejemplo



La amida que se produce en esta reacción generalmente no experimenta acilación posterior. Las amidas se estabilizan mediante una estructura de resonancia en la que están implicados los electrones no enlazantes del nitrógeno y en la que se sitúa una carga positiva en el nitrógeno; como consecuencia, las amidas son mucho menos básicas y menos nucleofílicas que las aminas.

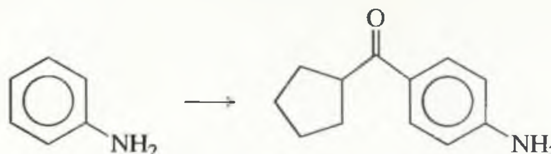


La menor basicidad de las amidas se puede utilizar como una ventaja en las sustituciones electrofílicas aromáticas. Por ejemplo, si el grupo amino de la anilina se acetila para obtener acetanilida, la amida resultante todavía es activante y *orto, para*-directora. Sin embargo, al contrario que la anilina, la acetanilida se puede tratar con reactivos ácidos (y oxidantes suaves), como se muestra a continuación. Los grupos aril-amino frecuentemente son acilados antes de someterlos a sustituciones posteriores en el anillo y el grupo acilo protector es eliminado posteriormente mediante hidrólisis ácida o básica (Sección 21.7C).



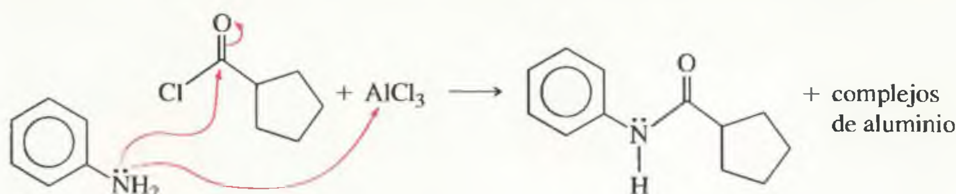
PROBLEMA RESUELTO 19.1

Explique cómo llevaría a cabo la síntesis siguiente con buen rendimiento.

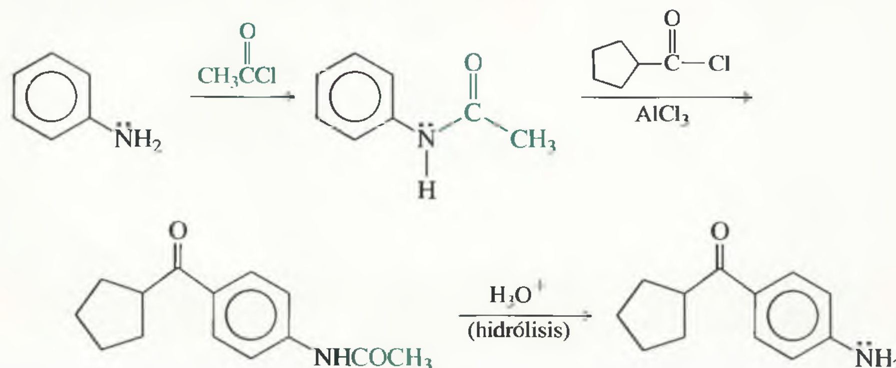


SOLUCIÓN

Si se intentara realizar una acilación de Friedel-Crafts a la anilina, probablemente se fracasaría. El grupo amino atacaría tanto al cloruro de ácido como al catalizador (ácido de Lewis).



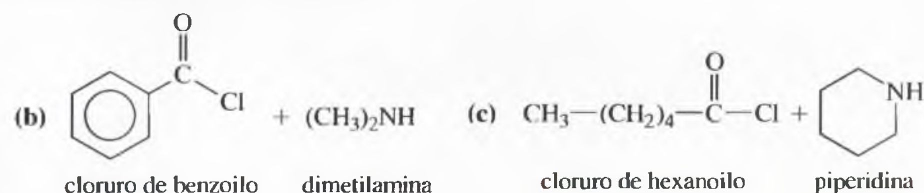
Se puede controlar la nucleofilia del grupo amino de la anilina transformándolo en una amida, que todavía es activante y *orto, para*-directora en la reacción de Friedel-Crafts. La acilación, seguida de la hidrólisis de la amida, da lugar al producto deseado.



PROBLEMA 19.17

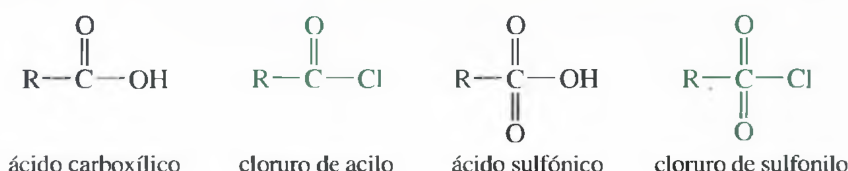
Diga qué productos se obtendrán de las reacciones siguientes:

(a) cloruro de acetilo + etilamina

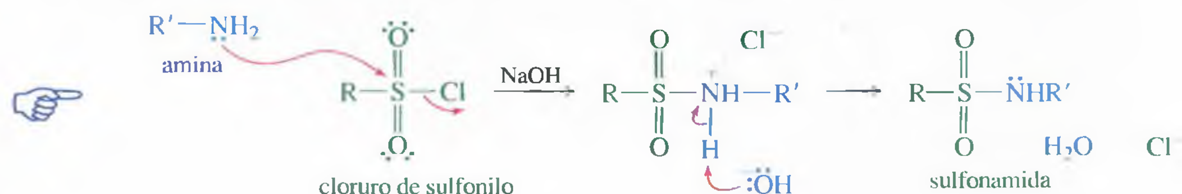


19.14 Formación de sulfonamidas

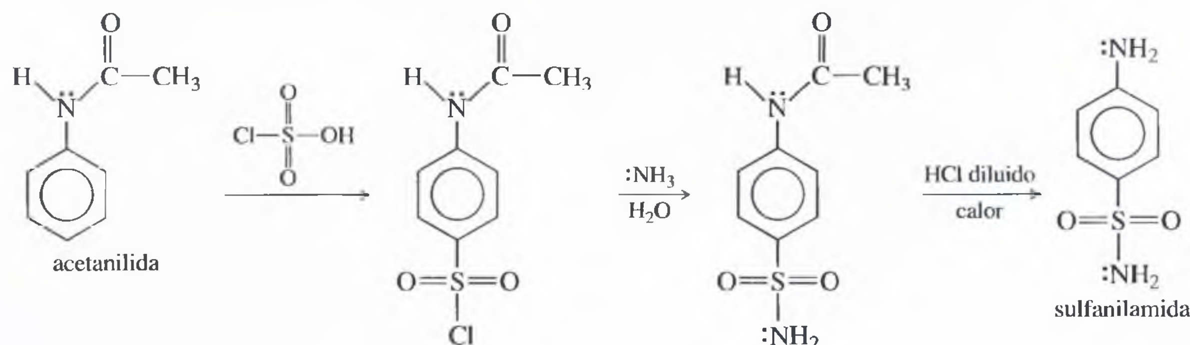
Los cloruros de sulfonilo son los cloruros de ácido de los ácidos sulfónicos. De la misma forma que los cloruros de acilo, los cloruros de sulfonilo son fuertemente electrofílicos.



Una amina primaria o secundaria ataca a un cloruro de sulfonilo y desplaza al ión cloruro para dar lugar a una amida. Las amidas de los ácidos sulfónicos se denominan **sulfonamidas**. Esta reacción es similar a la reacción de formación de un éster sulfonato a partir de un cloruro de sulfonilo (como el cloruro de tosilo) y un alcohol (Sección 11.5).



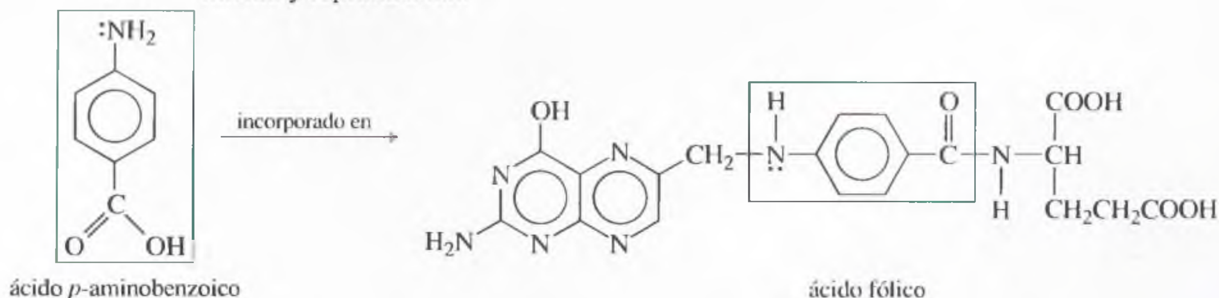
Las *sulfamidas* son una clase de sulfonamidas que se utilizan como agentes antibacterianos. En 1936, se encontró que la sulfanilamida (*p*-amino-benceno-sulfonamida) era efectiva contra las infecciones debidas a estreptococos. La sulfanilamida se sintetiza a partir de la acetanilida (con el grupo amino protegido en forma de amida) mediante clorosulfonación seguida de tratamiento con amoniaco. La reacción final consiste en la hidrólisis del grupo protector de la arilamina para dar lugar a sulfanilamida.



PROBLEMA 19.18

¿Qué sucedería en la síntesis de sulfanilamida si el grupo amino no estuviera protegido en forma de amida en el paso de clorosulfonación?

La actividad biológica de la sulfanilamida se ha estudiado detalladamente. Parece ser que la sulfanilamida es un análogo del ácido *p*-aminobenzoico. Los estreptococos utilizan ácido *p*-aminobenzoico para sintetizar ácido fólico, compuesto esencial para su crecimiento y reproducción.



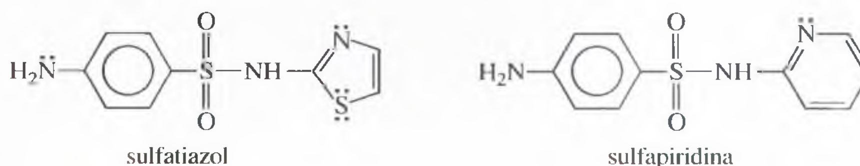
ácido *p*-aminobenzoico — ácido fólico

La efectividad de las sulfamidas es limitada acutalmente debido a la resistencia bacteriana. Una alternativa metabólica que utilizan las cepas resistentes de las bacterias es aumentar la producción (superproducción) de ácido *p*-aminobenzoico, el cual «diluye» la concentración de sulfamida y compensa su efectividad como antimetabolito.

Las bacterias no pueden utilizar la sulfanilamida para sintetizar ácido fólico, pero los enzimas bacterianos no pueden distinguir entre sulfanilamida y ácido *p*-aminobenzoico. La producción de ácido fólico se inhibe y el microorganismo deja de crecer. La sulfanilamida no mata las bacterias, pero inhibe su crecimiento y reproducción, permitiendo que los mecanismos de autodefensa del cuerpo humano destruyan la infección.

PROBLEMA 19.19

Explique cómo utilizaría el cloruro de sulfonilo que se emplea en la síntesis de sulfanilamida para obtener sulfatiazol y sulfapiridina.

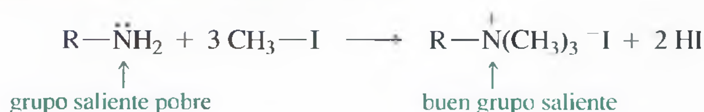


sulfatiazol — sulfapiridina

19.15 Aminas como grupos salientes: la eliminación de Hofmann

Las aminas se pueden transformar en alquenos mediante reacciones de eliminación, de la misma forma que los alcoholes y los haluros de alquilo experimentan la eliminación para dar lugar a alquenos (Secciones 11.10 y 7.9). Sin embargo, una amina no puede experimentar directamente una reacción de eliminación, ya que el grupo saliente sería un ión amiduro ($^-NH_2$ o ^-NHR), que es una base muy fuerte y un grupo saliente pobre. El grupo amino se puede transformar en un buen grupo saliente mediante una metilación exhaustiva, que lo transforma en una sal de amonio cuaternario, el cual puede liberarse como una amina neutra. La metilación exhaustiva generalmente se lleva acabo utilizando yoduro de metilo.

Metilación exhaustiva de una amina

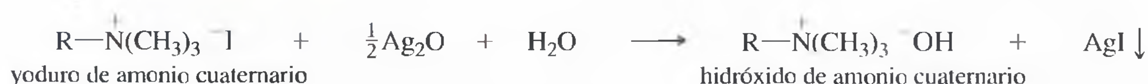


$$R{-}\ddot{N}H_2 + 3\,CH_3{-}I \longrightarrow R{-}\overset{+}{N}(CH_3)_3\ {}^-I + 2\,HI$$

grupo saliente pobre — buen grupo saliente

La eliminación de la sal de amonio cuaternario generalmente se produce mediante un mecanismo E2, el cual requiere una base fuerte. Para proporcionar la base, el yoduro de amonio cuaternario se transforma en el hidróxido de amonio cuarternario, por tratamiento con óxido de plata. El calentamiento del hidróxido de amonio cuaternario da lugar a una eliminación E2 y a la formación de un alqueno. Esta eliminación del hidróxido de amonio cuaternario se denomina **eliminación de Hofmann**.

Transformación al hidróxido de la sal

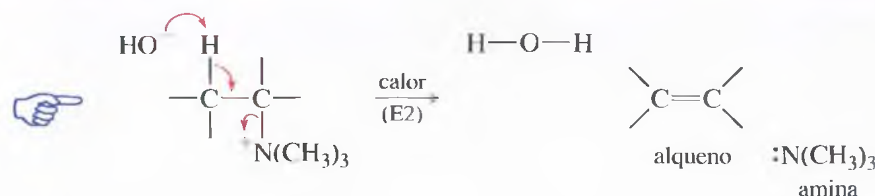


$$R{-}\overset{+}{N}(CH_3)_3\ {}^-I + \tfrac{1}{2}Ag_2O + H_2O \longrightarrow R{-}\overset{+}{N}(CH_3)_3\ {}^-OH + AgI\downarrow$$

yoduro de amonio cuaternario — hidróxido de amonio cuaternario

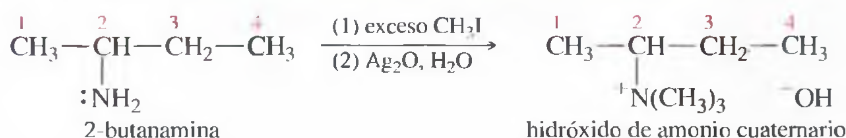
MECANISMO Eliminación de Hofmann

Eliminación de Hofmann

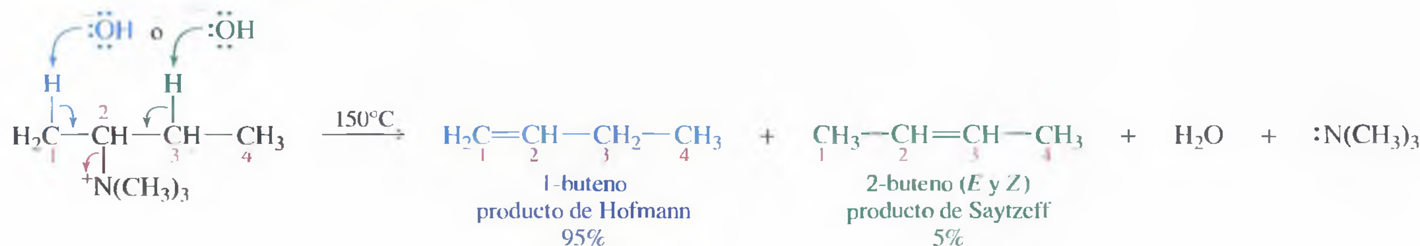


Por ejemplo, cuando se metila exhaustivamente la 2-butanamina, y se transforma en el hidróxido de amonio cuaternario, al calentarla, se produce una eliminación que da lugar a una mezcla de 1-buteno y 2-buteno.

Metilación exhaustiva y conversión al hidróxido de amonio cuaternario

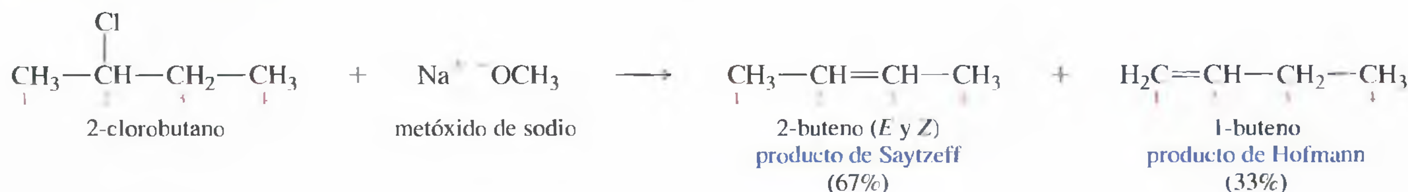


Calentamiento y eliminación de Hofmann



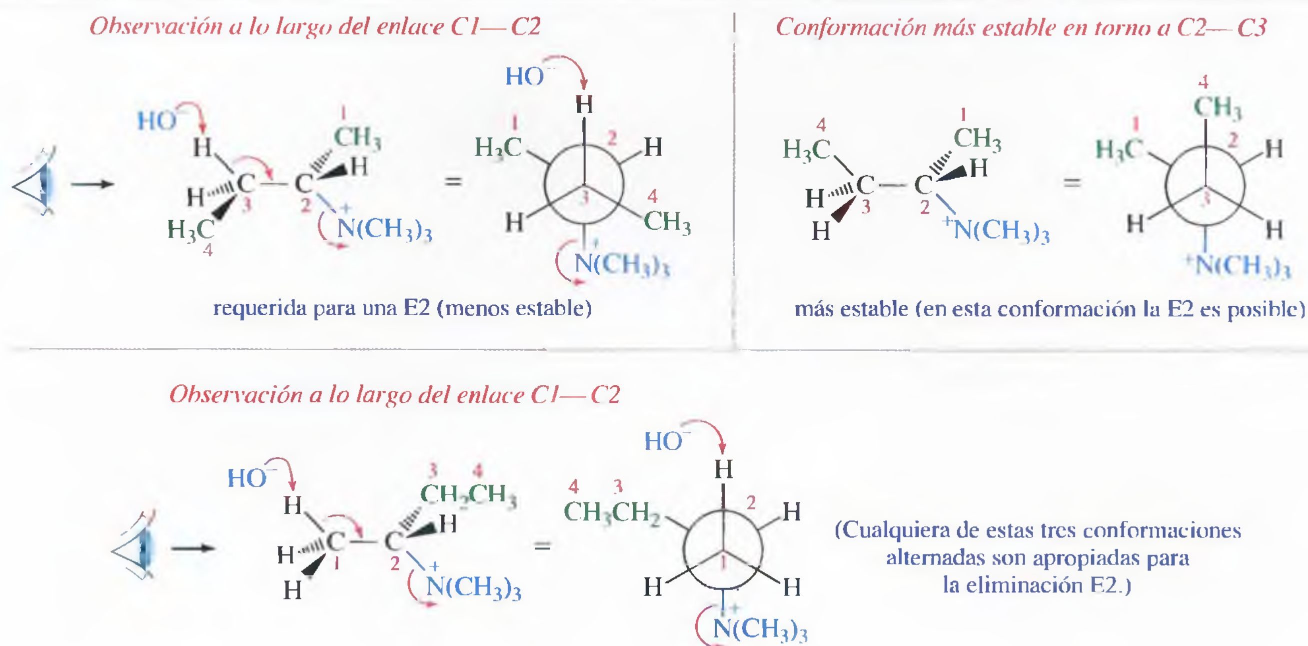
En el Capítulo 7 se vio que las eliminaciones de los haluros de alquilo generalmente siguen la regla de Saytzeff, es decir, predomina el producto con el doble enlace más sustituido. Esta regla se aplica porque generalmente el alqueno más sustituido es el más estable; sin embargo, en la eliminación de Hofmann, el producto generalmente es el alqueno *menos* sustituido. Con frecuencia las reacciones de eliminación se clasificarán en dos tipos: las que preferentemente dan lugar al *producto de Saytzeff* (alqueno más sustituido) o al *producto de Hofmann* (alqueno menos sustituido).

Eliminación de Saytzeff



La preferencia de la eliminación de Hofmann por el alqueno menos sustituido se debe a varios factores, pero uno de los más importantes es la voluminosidad del grupo saliente. Se ha de recordar que el mecanismo E2 requiere una disposición anticoplanar del protón y del grupo saliente (Sección 7.9). La gran voluminosidad del grupo saliente trialquilamino en la eliminación de Hofmann suele interferir con la disposición coplanar.

La Figura 19.12 muestra la estereoquímica de la eliminación de Hofmann de la 2-butanamina. La sal amónica metilada sufre la pérdida de trimetilamina y de un protón de C1 o de C3. Las conformaciones posibles alrededor del enlace C2—C3 se representan en



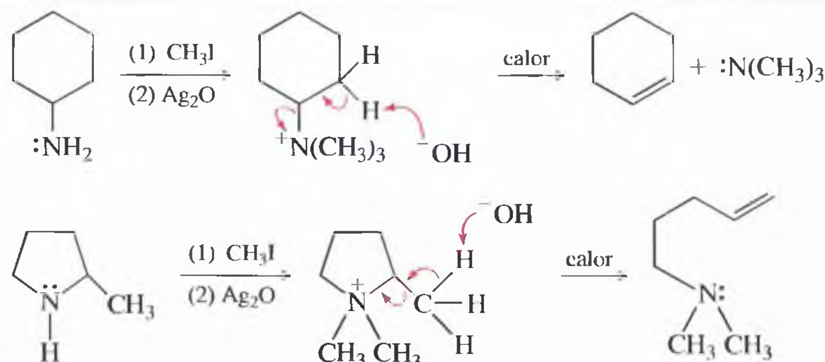
▲ Figura 19.12
Eliminación de Hofmann de la 2-butanamina. La conformación más estable del enlace C2—C3 no tiene protones C3 en relación *anti* con el grupo saliente; sin embargo, a lo largo del enlace C1—C2, cualquier conformación alternada tiene una relación *anti* entre un protón y el grupo saliente. La sustracción de un protón de C1 da lugar al producto de Hofmann.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS
Algunas de las características estereoquímicas de la eliminación de Hofmann se estudian mejor utilizando los modelos moleculares. Los modelos moleculares son esenciales para resolver los problemas en los que se produzcan reacciones de eliminación, como el Problema 19.20.

la parte superior de la Figura 19.12. La disposición anticoplanar entre un protón de C3 y el grupo saliente da lugar a una interacción gauche desfavorable entre el grupo metilo de C4 y el grupo voluminoso trimetilamonio. La conformación más estable alrededor del enlace C2—C3 tiene un grupo metilo en posición anticoplanar, lo que previene la eliminación a lo largo del enlace C2—C3.

La mitad inferior de la Figura 19.12 muestra la conformación a lo largo del enlace C1—C2. *Cualquiera* de las tres conformaciones alternadas del enlace C1—C2 proporciona una relación *anti* entre uno de los protones y el grupo saliente. Predomina el producto de Hofmann, ya que para la eliminación de uno de los protones C1 se necesita menor energía, el estado de transición es más probable que el estado de transición impedido requerido para la eliminación de Saytzeff (C2—C3).

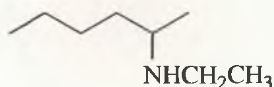
La eliminación de Hofmann se utiliza frecuentemente para determinar las estructuras de las aminas complejas, convirtiéndolas en aminas más sencillas. La dirección de la eliminación suele ser predecible, dando lugar al alqueno menos sustituido. En la Figura 19.13 se representan dos ejemplos que utilizan la eliminación de Hofmann para simplificar aminas complejas.



▶ Figura 19.13
Ejemplos de eliminación de Hofmann. El producto favorecido suele ser el alqueno menos sutituido.

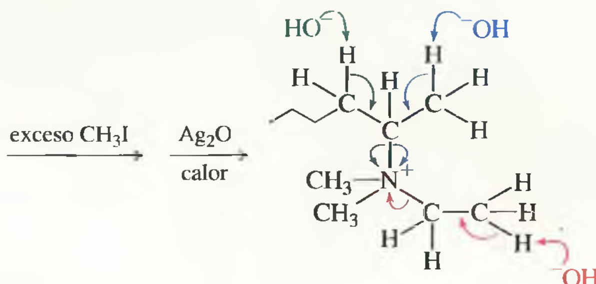
PROBLEMA RESUELTO 19.2

Prediga el producto mayoritario que se obtiene cuando se trata la siguiente amina con exceso de yodometano, seguida de calentamiento con óxido de plata.

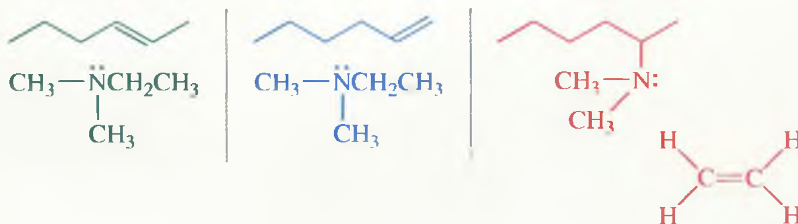


SOLUCIÓN

Para resolver este tipo de problema se requiere encontrar todas las posibles eliminaciones de la sal metilada. En este caso, la sal tiene la siguiente estructura:



Las flechas verdes, azules y rojas muestran las tres maneras posibles de eliminación. Los productos correspondientes son:

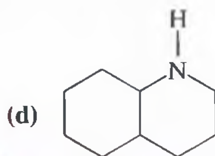


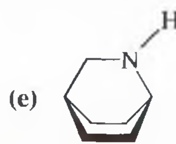
El primer alqueno (verde) tiene un doble enlace disustituido. El segundo alqueno (azul) está monosustituido, y el alqueno rojo (etileno) tiene un doble enlace sin sustituir. Se puede decir que los productos en rojo estarán favorecidos.

PROBLEMA 19.20

Prediga los productos mayoritarios que se obtienen cuando las siguientes aminas experimentan metilación exhaustiva, tratamiento con Ag_2O y calentamiento:

(a) 2-hexanamina **(b)** 2-metilpiperidina **(c)** *N*-etilpiperidina

(d) 

(e) 

(f) 

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

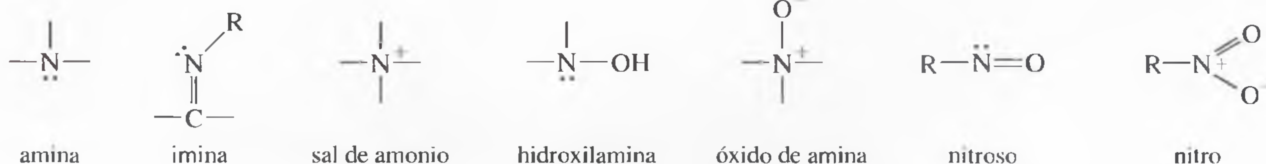
La clave para resolver problemas de eliminación de Hofmann radica en encontrar todas las formas posibles de eliminación en el compuesto.

El producto que probablemente está favorecido es el alqueno menos sustituido.

19.16 Oxidación de aminas. La eliminación de Cope

Las aminas son bastante fáciles de oxidar, la oxidación suele ser una reacción colateral en la síntesis de una amina. Las aminas también se oxidan cuando están almacenadas en contacto con el aire. El prevenir la oxidación por el aire es una de las razones para transformar las aminas en sus sales cuando se almacenan o se utilizan como medicamentos.

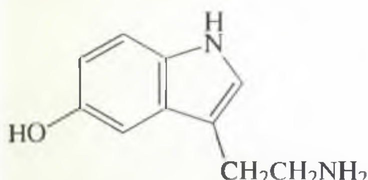
Las estructuras parciales siguientes muestran algunos de los estados de oxidación y enlaces de las aminas:



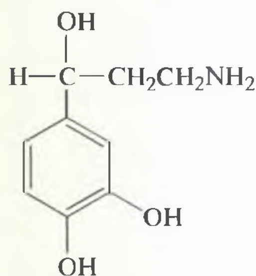
Dependiendo de sus estructuras específicas, estos estados son generalmente más oxidados si se va de izquierda a derecha (se puede observar cómo aumenta el número de enlaces con el oxígeno).

La mayoría de las aminas se oxidan utilizando oxidantes comunes como H_2O_2, permanganato y peroxiácidos. Las aminas primarias se oxidan fácilmente, pero se suelen obtener mezclas complejas de productos. La secuencia siguiente muestra el aumento del grado de oxidación de una amina primaria, según se avanza de izquierda a derecha. [O] representa un agente oxidante genérico.

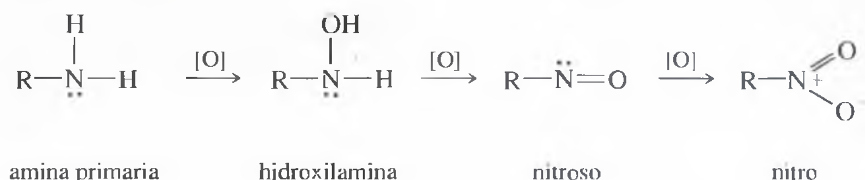
Las aminas primarias se oxidan en el organismo debido a las monoamino oxidasa (MAO). La MAO transforma la amina en una imina, que se hidroliza y da lugar a un aldehído y amoniaco. Una función de la MAO es regular los niveles de los neurotransmisores serotonina y norepinefrina. Los inhibidores de la monoamino oxidasa previenen la oxidación (y la inactivación) de estos neurotransmisores, por lo que son antidepresivos. Los inhibidores de la MAO han sido los primeros antidepresivos, pero su uso es muy limitado ya que tienen muchos efectos secundarios.



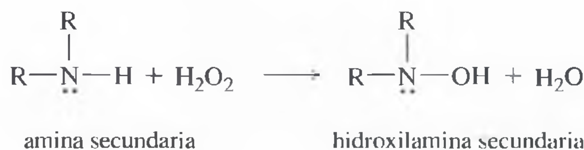
serotonina



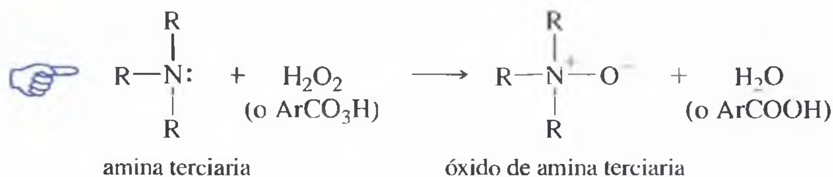
norepinefrina



Las aminas secundarias se oxidan fácilmente a **hidroxilaminas** pero, con frecuencia, se forman productos colaterales, por lo que los rendimientos suelen ser bajos. Los mecanismos de oxidación de las aminas no se conocen bien, en parte debido a que hay diferentes caminos de reacción (especialmente en los que están implicados radicales libres).

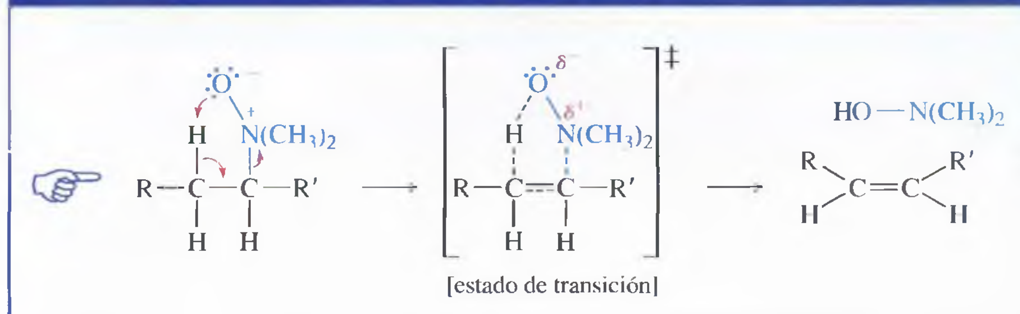


Las aminas terciarias se oxidan a **óxidos de amina**, frecuentemente con buen rendimiento. Para esta oxidación se puede utilizar tanto H_2O_2 como un peroxiácido. Se puede observar cómo un óxido de amina se representa con una carga positiva en el nitrógeno y una carga negativa en el oxígeno, como en los nitroderivados. Como el enlace N—O del óxido de amina se forma por la donación de los electrones del nitrógeno, este enlace se suele representar con una flecha (N ⟶ O) en textos más antiguos.



Debido a la carga positiva del nitrógeno, el óxido de amina puede experimentar una **eliminación de Cope** de forma parecida a la eliminación de Hofmann de una sal de amonio cuaternario. El óxido de amina actúa como su propia base a través de un estado de transición cíclico, por lo que no se necesita una base fuerte. La eliminación de Cope generalmente da lugar a la misma orientación que la eliminación de Hofmann, dando lugar al alqueno menos sustituido.

MECANISMO Eliminación de Cope de un óxido de amina

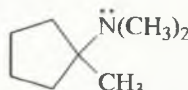


[estado de transición]

La eliminación de Cope se produce en condiciones más suaves que la eliminación de Hofmann. Es muy útil cuando un alqueno reactivo o sensible se puede sintetizar a partir de la eliminación de una amina. Como la eliminación de Cope implica un estado de transición cíclico, se produce con estereoquímica *sin*.

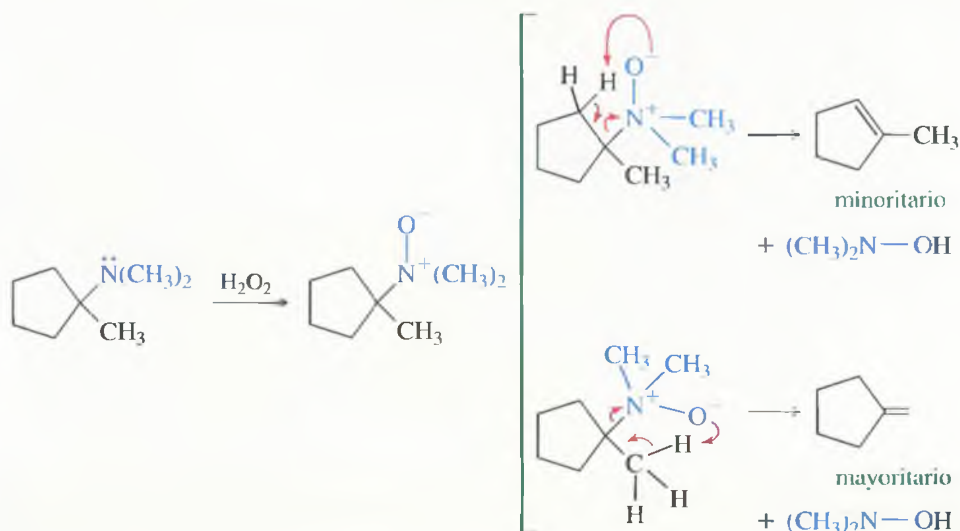
PROBLEMA RESUELTO 19.3

Prediga los productos que se obtendrán cuando el siguiente compuesto reaccione con H_2O_2 y se caliente:



SOLUCIÓN

La oxidación transforma la amina terciaria en óxido de amina. La eliminación de Cope puede dar lugar a cualquiera de los dos alquenos. La eliminación menos impedida se supone que será la que esté favorecida, dando lugar al producto de Hofmann.



PROBLEMA 19.21

Diga qué productos se espera obtener cuando se traten las siguientes aminas terciarias con un peroxiácido y se calienten:

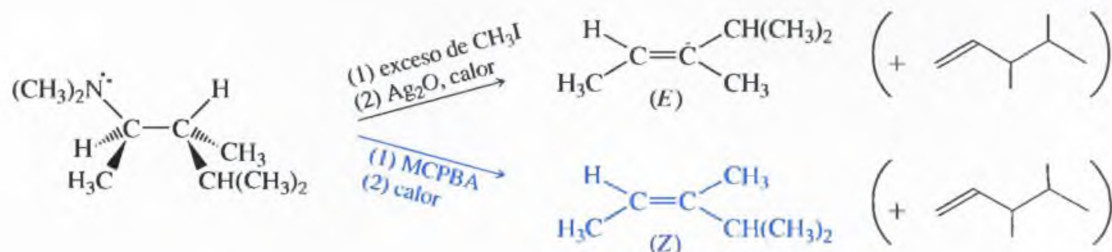
(a) *N,N*-dimetil-2-hexanamina
(b) *N,N*-dietil-2-hexanamina
(c) ciclohexildimetilamina
(d) *N*-etilpiperidina

PROBLEMA 19.22

Cuando el isómero (*R*,*R*) de la amina, representada en la parte inferior, se trata con un exceso de yoduro de metilo, a continuación óxido de plata y, por último, se calienta, el producto mayoritario es el producto de Hofmann.

(a) Represente la estructura del producto mayoritario (de Hofmann).

(b) También se forma algo de producto de Saytzeff, con la configuración (*E*). Cuando se trata la misma amina con MCPBA y se calienta, el producto de Saytzeff tiene configuración (*Z*). Explique estas observaciones a partir de las representaciones estereoquímicas de los estados de transición.

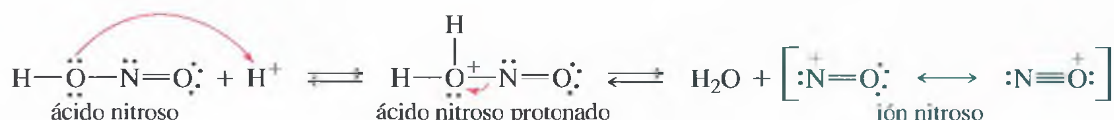


19.17 Reacciones de aminas con ácido nitroso

Las reacciones de aminas con ácido nitroso (H—O—N═O) son muy útiles en síntesis. Como el ácido nitroso es inestable, generalmente se prepara *in situ* (en la mezcla de reacción) mezclando nitrito de sodio ($NaNO_2$) con ácido clorhídrico diluido en frío.



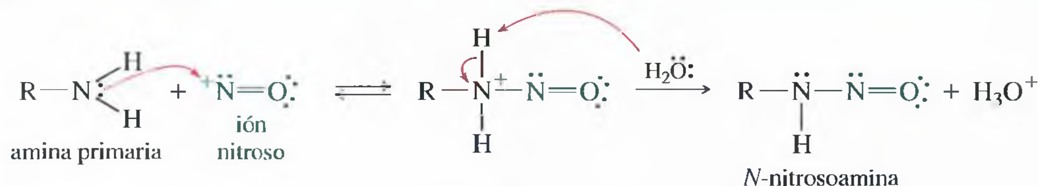
En una solución ácida, el ácido nitroso se puede protonar y perder agua para dar lugar al ión nitrosonio, $^{+}N{=}O$. El ión nitrosonio parece ser el intermedio reactivo de la mayoría de las reacciones de las aminas con el ácido nitroso.



Reacción con aminas primarias: formación de sales de diazonio Las aminas primarias reaccionan con ácido nitroso, vía ión nitrosonio, para formar cationes diazonio del tipo $R{-}\overset{+}{N}{\equiv}N$. Este procedimiento se denomina **diazoación de una amina.** Las sales de diazonio son los productos más útiles que se obtienen de las reacciones de las aminas con ácido nitroso. El mecanismo para la formación de sal de diazonio comienza con un ataque nucleofílico al ión nitrosonio para formar una *N*-nitrosoamina.

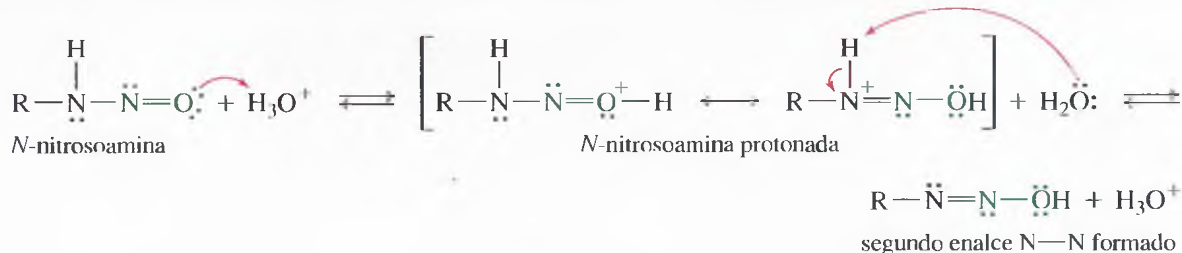
MECANISMO Diazoación de una amina

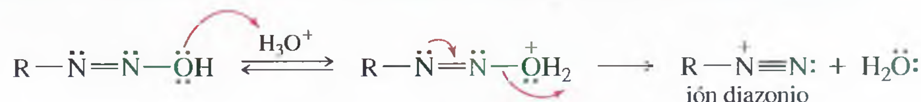
Formación de la *N*-nitrosoamina



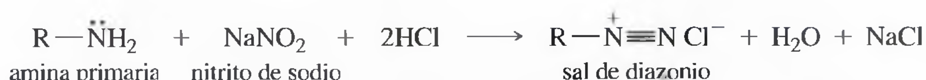
(continuación)

La transferencia de un protón (tautomería) del nitrógeno al oxígeno forma un grupo hidroxilo y un segundo enlace N—N.





La protonación del grupo hidroxilo, seguida de la pérdida de agua. da lugar al catión diazonio.



La reacción de diazoación total es:

$$R-\ddot{N}H_2 + NaNO_2 + 2HCl \longrightarrow R-\overset{+}{N}\equiv N\ Cl^- + H_2O + NaCl$$

amina primaria — nitrito de sodio — sal de diazonio

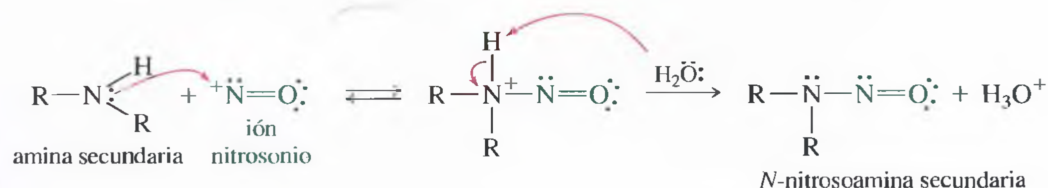
Las sales de alcanodiazonio son inestables; se descomponen y se obtiene nitrógeno y carbocationes.



La fuerza impulsora para esta reacción es la formación de N_2, una molécula excepcionalmente estable. Los carbocationes que se generan de esta manera reaccionan de la misma forma que los que se han visto con anterioridad, es decir: a) mediante ataques nucleofílicos para dar productos de sustitución, b) mediante pérdida de un protón para dar lugar a un producto de eliminación y c) por reordenamiento. Debido a estas diferentes formas competitivas de reacción, las sales de alcanodiazonio generalmente se descomponen para dar lugar a mezclas complejas de productos, por este motivo, la diazoación de alquilaminas primarias no es muy utlizada en síntesis.

Sin embargo, las sales de arenodiazonio (formadas a partir de arilaminas) son relativamente estables y se utilizan como intermedios en varias reacciones sintéticas importantes. Estas reacciones se estudiarán en la Sección 19.18.

Reacción con aminas secundarias: formación de *N*-nitrosoaminas Las aminas secundarias reaccionan con el ión nitrosonio para formar ***N*-nitrosoaminas** secundarias. también conocidas como *nitrosaminas*.



Las *N*-nitrosoaminas secundarias son estables en estas condiciones de reacción ya que no tienen el protón del grupo N—H que se necesita para que se dé tautomería (tal como se ha mostrado anteriormente para el caso de una amina primaria) para formar un ión diazonio. La *N*-nitrosoamina secundaria generalmente se separa de la mezcla de reacción como un líquido oleoso.

Con animales de laboratorio se ha comprobado que pequeñas cantidades de *N*-nitrosoaminas pueden producir cáncer, por lo que preocupa el hecho de utilizar nitrito de sodio

en la conservación de productos cárnicos como el tocino, el jamón y las salchichas. Cuando la carne se calienta, el nitrito de sodio se combina con el ácido del estómago y se forma ácido nitroso, que puede transformar las aminas de los alimentos en *N*-nitrosoaminas. Como los nitritos se encuentran, de forma natural, en muchos otros alimentos, no está claro el riesgo que supone la utilización de nitrito de sodio en la conservación de la carne. La mayor parte de la investigación que se realiza en esta área está dirigida a evaluar el riesgo.

La reacción más útil de las aminas con ácido nitroso es la reacción de las arilaminas para formar sales de arenodiazonio. Más tarde se estudiará cómo estas sales de diazonio se pueden utilizar como intermedios sintéticos.

PROBLEMA 19.23

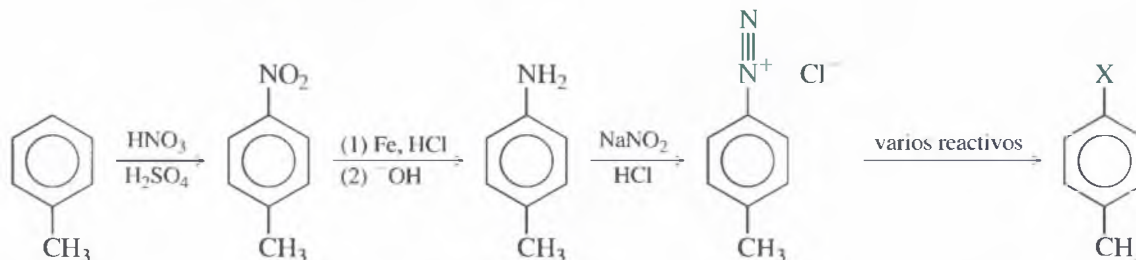
Prediga los productos que se obtendrán a partir de las reacciones de las siguientes aminas con nitrito de sodio en HCl diluido:

(a) ciclohexanamina **(b)** *N*-etil-2-hexanamina **(c)** piperidina **(d)** anilina

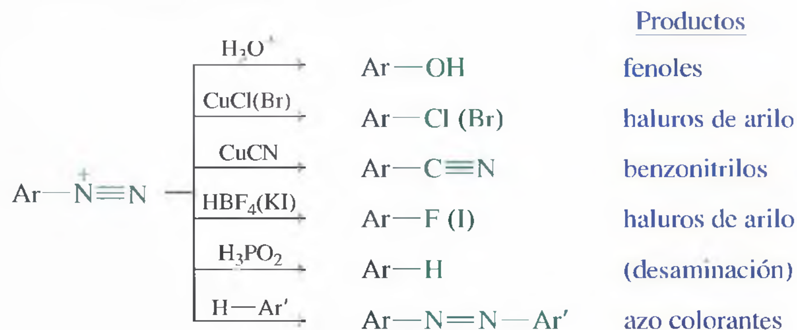
19.18 Reacciones de las sales de diazonio aromáticas

Al contrario que las sales de alcanodiazonio, las sales de arenodiazonio son relativamente estables en soluciones acuosas, entre 0 y 10°C. Por encima de estas temperaturas se descomponen, y pueden explotar si se aíslan y se calientan en seco. El grupo diazonio ($-\overset{+}{N}\equiv N$) se puede sustituir por diferentes grupos funcionales, incluyendo —H, —OH, —CN, y halógenos.

Las sales de arenodiazonio se forman por la diazoación de una amina aromática primaria. Las aminas aromáticas primarias se suelen preparar por nitración de un anillo aromático seguida de la reducción del grupo nitro hasta un grupo amino ($-NH_2$). Si después esta amina se somete a diazoación, para convertirla en la sal de diazonio, esta posición aromática está activada para ser transformada en una gran variedad de grupos funcionales; por ejemplo, el tolueno se puede transformar en una amplia gama de derivados sustituidos a partir del siguiente procedimiento:



El siguiente diagrama de flujo representa algunos de los grupos funcionales que se pueden introducir vía sales de arenodiazonio:

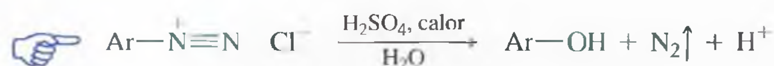


SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

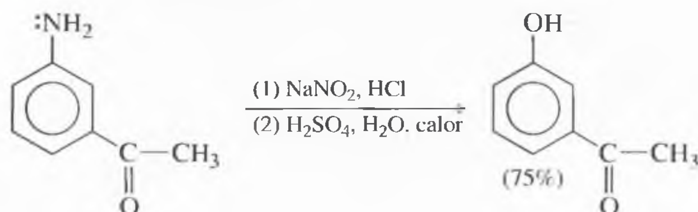
Estas reacciones de las sales de diazonio son muy útiles a la hora de resolver problemas de síntesis de compuestos aromáticos.

Sustitución del grupo diazonio por el grupo hidroxilo: hidrólisis La hidrólisis se produce cuando una solución de una sal de arenodiazonio se acidifica fuertemente (generalmente añadiendo H_2SO_4) y se calienta. El grupo hidroxilo del agua sustituye al grupo N_2^+, dando lugar a un fenol. Esta síntesis de fenoles es muy útil en el laboratorio

ya que (a diferencia de la sustitución nucleofílica aromática) no requiere sustituyentes sustractores de electrones fuertes, o bases y nucleófilos fuertes.



Ejemplo

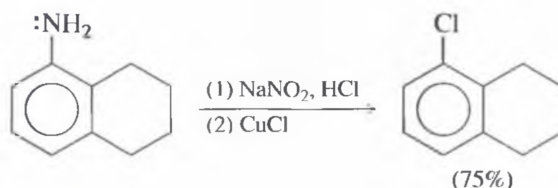


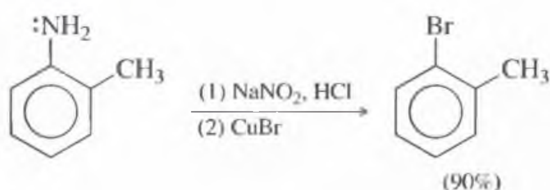
Sustitución del grupo diazonio por cloro, bromo o cianuro: reacción de Sandmeyer Las sales de cobre (I) tienen una afinidad especial por las sales de diazonio. El cloruro, el bromuro o el cianuro de cobre (I) reaccionan con las sales de arenodiazonio para dar lugar a cloruros, bromuros o cianuros de arilo. Con frecuencia se necesita calentar la mezcla de reacción para que estas reacciones sean completas. La utilización de sales de cobre (I) para reemplazar a los grupos arenodiazonio se denomina **reacción de Sandmeyer**. La reacción de Sandmeyer, cuando se utiliza cianuro de cobre (I), es un buen método para añadir otro sustituyente carbonado a un anillo aromático.

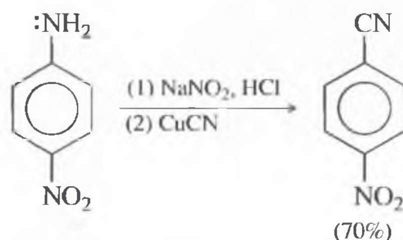
Reacción de Sandmeyer



Ejemplos

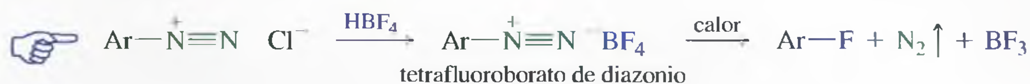




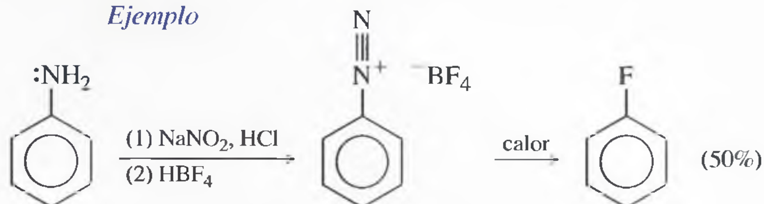


Sustitución del grupo diazonio por fluoruro y yoduro Cuando se trata una sal de arenodiazonio con ácido tetrafluorobórico (HBF_4), precipita el tetrafluoroborato de arenodiazonio. Si esta sal precipitada se filtra y, a continuación, se calienta, se descompone y se obtiene el fluoruro de arilo. A pesar de que esta reacción requiere el aislamiento y calentamiento de una sal de diazonio potencialmente explosiva, se puede realizar con

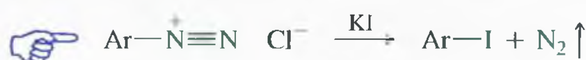
seguridad si se hace con cuidado y con el equipo apropiado. Para obtener fluoruros de arilo hay muy pocos métodos alternativos.



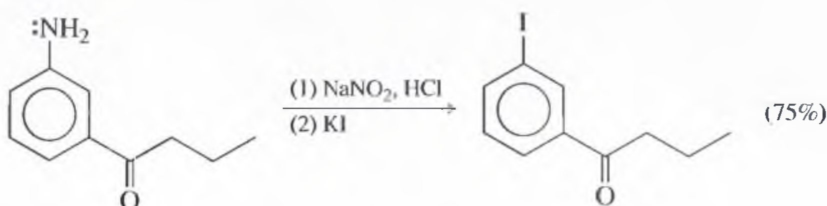
Ejemplo



Los yoduros de arilo se obtienen tratando sales de arenodiazonio con yoduro de potasio. Éste es uno de los mejores métodos para obtener derivados de yodobenceno.



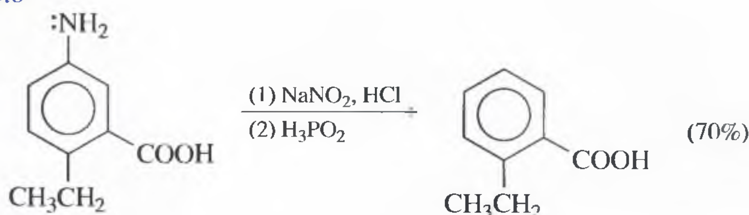
Ejemplo



Reducción del grupo diazonio a hidrógeno: desaminación de anilinas El ácido hipofosforoso (H_3PO_2) reacciona con las sales de arenodiazonio, reemplazando el grupo diazonio por hidrógeno. Se trata de una reducción del ión arenodiazonio.



Ejemplo



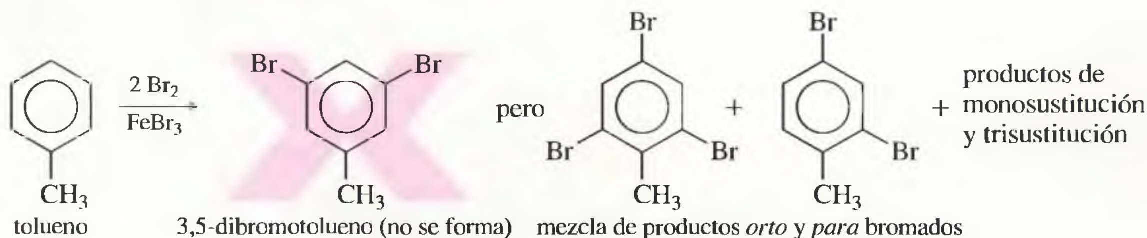
Esta reacción a veces se utiliza para eliminar un grupo amino que fue añadido para activar el anillo. El Problema resuelto 19.4 indica cómo se podría utilizar esta técnica.

PROBLEMA RESUELTO 19.4

Explique como transformaría, con buen rendimiento, tolueno en 3,5-dibromotolueno.

SOLUCIÓN

Por bromación directa del tolueno no se puede obtener 3,5-dibromotolueno, ya que el grupo metilo activa las posiciones *orto* y *para*.



Sin embargo, si se parte de *p*-toluidina (*p*-metilanilina), el grupo amino fuertemente activante dirige la bromación hacia la posición *orto*. Al remover el grupo amino (desaminación) se obtiene el producto deseado.

CH_3 —(HNO_3, H_2SO_4)→ NO_2 / CH_3 —((1) Fe, HCl; (2) ⁻OH)→ NH_2 / CH_3 (*p*-toluidina) —(2 Br_2)→ NH_2, Br, Br / CH_3 —((1) $NaNO_2$, HCl; (2) H_3PO_2)→ H, Br, Br / CH_3 (desaminado)

Sales de diazonio como electrófilos: acoplamiento diazo Los iones arenodiazonio actúan como electrófilos débiles en las sustituciones electrofílicas aromáticas. Los productos tienen la estructura Ar—N═N—Ar, conteniendo la unión **azo** —N═N—; por este motivo, a los productos se les denomina azocompuestos y a la reacción **acoplamiento diazo**. Las sales de diazonio, al ser electrófilos débiles, sólo reaccionan con anillos fuertemente activados (como los derivados de la anilina y del fenol).

$$Ar{-}\overset{+}{N}{\equiv}N + H{-}Ar' \longrightarrow Ar{-}N{=}N{-}Ar' + H^+$$

ión diazonio (activado) azocompuesto

Ejemplo

$^-O{-}SO_2{-}C_6H_4{-}\overset{+}{N}{\equiv}N{:}\ Cl^-$ + $C_6H_5{-}\ddot{N}(CH_3)_2$ ⟶ $^-O{-}SO_2{-}C_6H_4{-}\ddot{N}{=}\ddot{N}{-}C_6H_4{-}\ddot{N}(CH_3)_2$ + HCl

anaranjado de metilo (indicador)

PROBLEMA 19.24

Proponga un mecanismo para la síntesis del naranja de metilo.

Los azocompuestos tienen dos anillos aromáticos sustituidos en conjugación con un grupo azo, que es un cromóforo fuerte, por lo tanto, la mayoría de los azocompuestos son coloreados y se utilizan como colorantes para tintes, conocidos como *azocolorantes*. A continuación se representa la síntesis, vía acoplamiento diazo, de algunos de los colorantes más comunes.

$O_2N{-}C_6H_4{-}\overset{+}{N}{\equiv}N{:}$ + naftóxido (O^-) ⟶ $O_2N{-}C_6H_4{-}\ddot{N}{=}\ddot{N}{-}$naftol (HO)

«rojo para»

$O_2N{-}C_6H_4{-}\overset{+}{N}{\equiv}N{:}$ + $C_6H_4(O^-)(COO^-)$ ⟶ $O_2N{-}C_6H_4{-}\ddot{N}{=}\ddot{N}{-}C_6H_3(OH)(COO^-)$

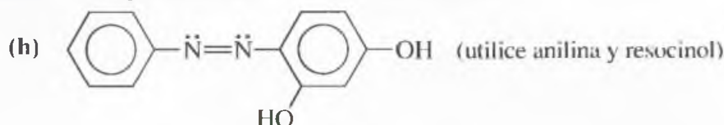
amarillo de alizarina

El acoplamiento diazo se suele llevar a cabo en soluciones básicas, ya que la desprotonación de los grupos fenólicos —OH, de los grupos sulfónicos y de los grupos carboxilo ayuda a activar los anillos aromáticos para una sustitución electrofílica aromática. Muchos de los colorantes azo tienen uno o más grupos sulfonato ($-SO_3^-$) o carboxilato ($-COO^-$) en la molécula, lo que hace que sean solubles en agua y ayuden a fijar el colorante en las superficies polares de las fibras textiles más comunes, como el algodón y la lana.

PROBLEMA 19.25

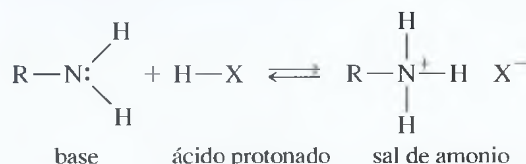
Explique cómo transformaría anilina en los siguientes compuestos:

(a) fluorobenceno **(b)** clorobenceno **(c)** 1,3,5-trimetilbenceno
(d) bromobenceno **(e)** yodobenceno **(f)** benzonitrilo
(g) fenol **(h)**

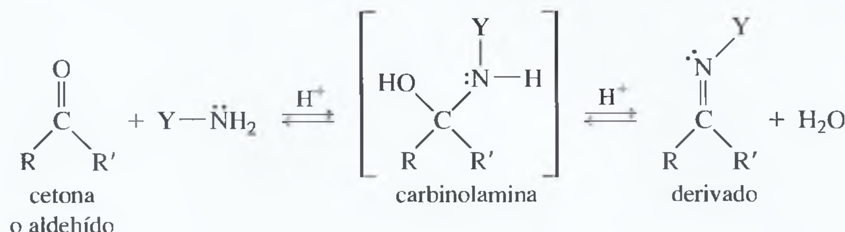


RESUMEN Reacciones de las aminas

1. Reacción como base protonada (Sección 19.5)



2. Reacciones con cetonas y aldehídos (Secciones 18.16 y 18.17)



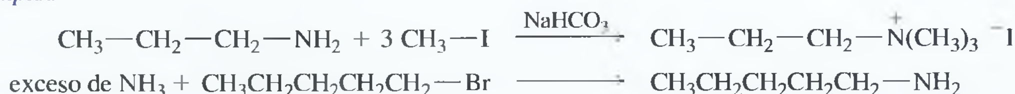
Y=H o alquilo da lugar a una imina (base de Schiff)
Y=OH da lugar a una oxima
Y=NHR da lugar a una hidrazona

3. Alquilación (Sección 19.12)

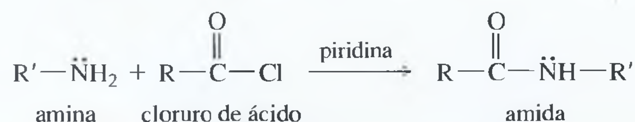


(Suele ser frecuente la sobrealquilación.)

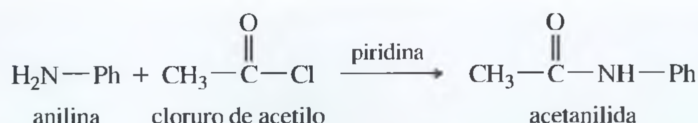
Ejemplos



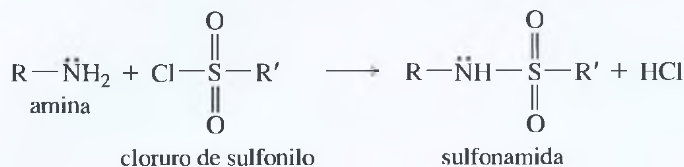
4. Acilación para formar amidas (Sección 19.13)



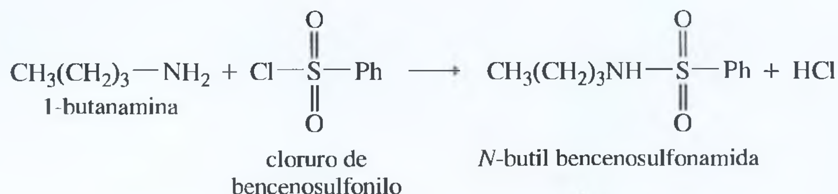
Ejemplo



5. Reacción con cloruro de sulfonilo para dar lugar a sulfonamidas (Sección 19.14)



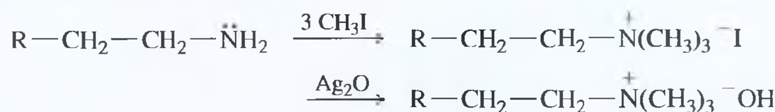
Ejemplo

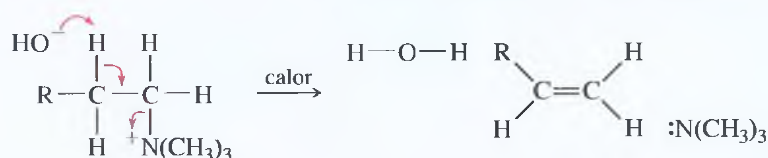


6. Eliminaciones de Hofmann y Cope

(*a*) *Eliminación de Hofmann* (Sección 19.15)

Conversión a hidróxido de amonio cuaternario:

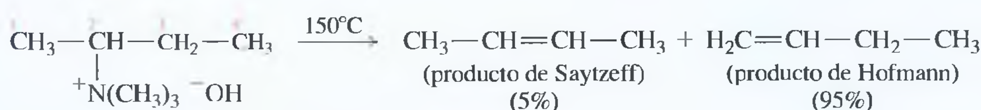




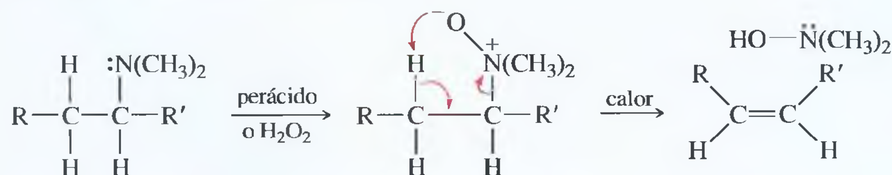
Eliminación:

La eliminación de Hofmann generalmente da lugar al alqueno menos sutituido.

Ejemplo



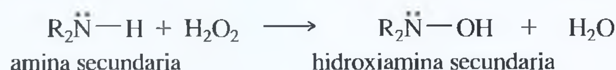
(*b*) *Eliminación de Cope de un óxido de amina terciario* (Sección 19.16)



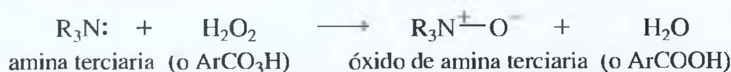
La eliminación de Cope también da lugar al alqueno menos sustituido.

7. Oxidación (Sección 19.16)

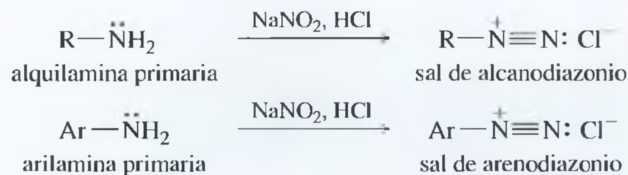
(*a*) *Aminas secundarias*



(*b*) *Aminas terciarias*

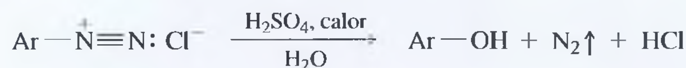


8. Diazoación (Sección 19.17)

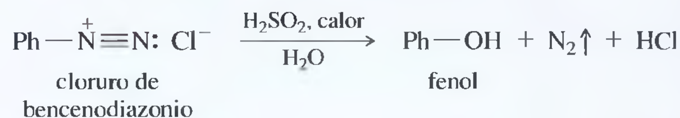


(*a*) *Reacciones de sales de diazonio* (Sección 19.18)

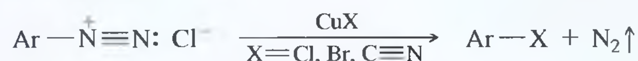
(I) Hidrólisis



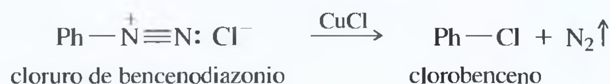
Ejemplo

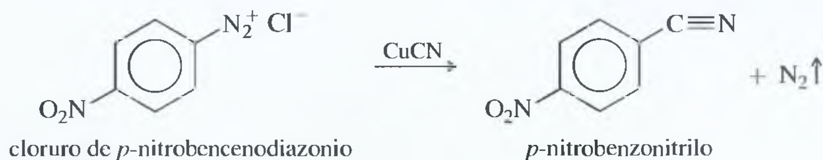


(II) Reacción de Sandmeyer



Ejemplos



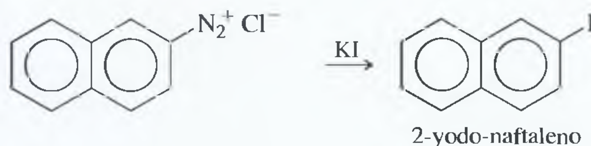


(III) Sustitución por fluoruro o yoduro

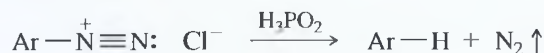




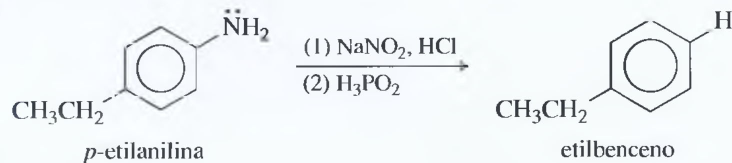
Ejemplo



(IV) Reducción a hidrógeno



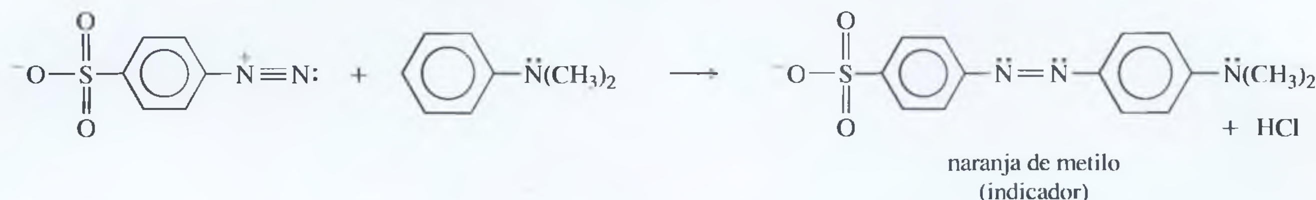
Ejemplo



(V) Acoplamiento diazo



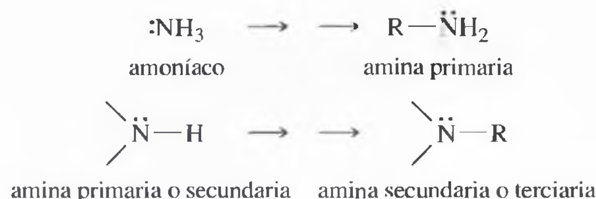
Ejemplo



naranja de metilo
(indicador)

19.19 Síntesis de aminas

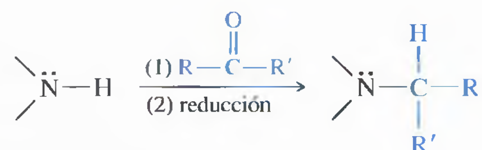
Existen muchos métodos para la obtención de aminas. La mayoría de estos métodos se derivan de las reacciones de las aminas, estudiadas en las secciones anteriores. El procedimiento de síntesis de aminas más común consiste en añadir un grupo alquilo al amoniaco o a una amina. Con este proceso se transforma el amoniaco en una amina primaria o una amina primaria en una amina secundaria, o bien una amina secundaria en una amina terciaria.



La técnica más generalizada es la aminación reductora, capaz de añadir un grupo alquilo primario o secundario a una amina. En la acilación reductiva, vía amidas, sólo se puede añadir un grupo alquilo primario y (de la misma forma que en la aminación reductora, vía iminas) se puede formar una amina con uno, dos o tres sustituyentes alquilo. Por último, se verán algunas síntesis especializadas que están limitadas a la obtención de aminas primarias.

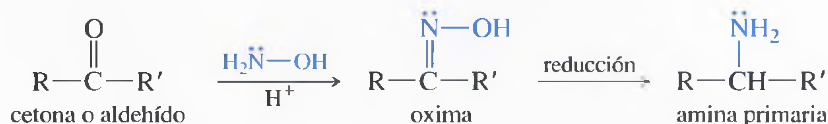
19.19A Aminación reductiva

La **aminación reductiva** es el método más generalizado de síntesis de aminas. Primero se forma un derivado de imina o de oxima, utilizando una cetona o un aldehído y, a continuación, se reduce la imina u oxima a amina. La aminación reductiva permite obtener una amina primaria, secundaria o terciaria, dependiendo de si se parte de amoniaco, de una amina primaria o de una amina secundaria, respectivamente.

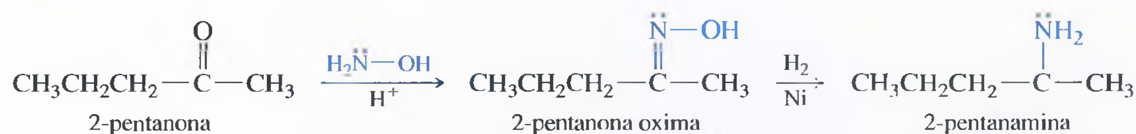


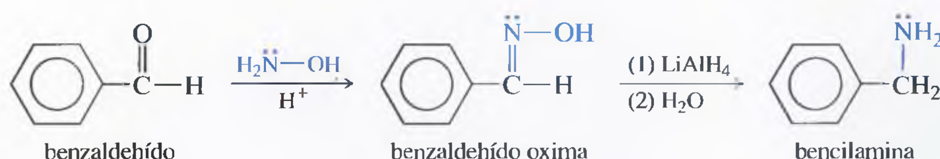
Aminas primarias Las aminas primarias se obtienen a partir de la condensación de hidroxilamina (sin grupos alquilo) con una cetona o un aldehído, seguida de la reducción

de la oxima. Se utiliza hidroxilamina, en lugar de amoniaco, ya que la mayoría de las oximas son estables, compuestos fácilmente aislables. La oxima se reduce mediante hidrogenación catalítica, o bien con hidruro de aluminio y litio, o con zinc y HCl.

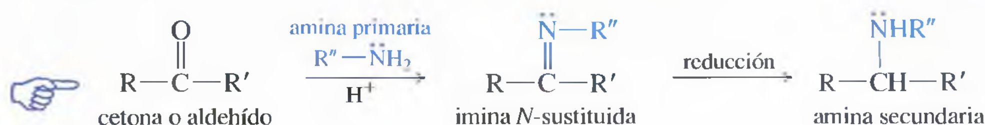


Ejemplos

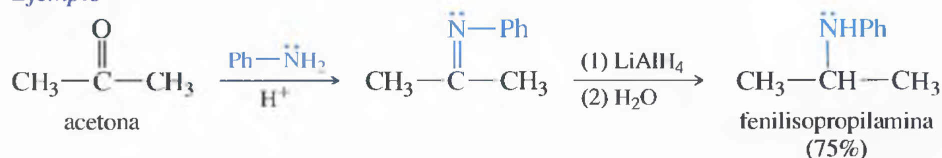




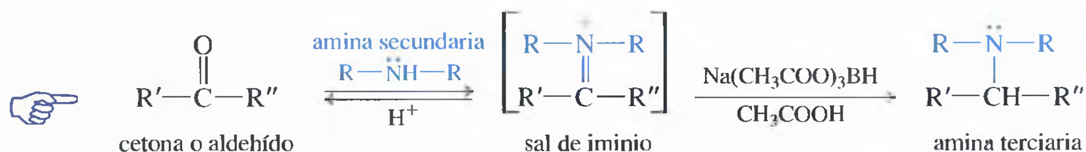
Aminas secundarias La condensación de una cetona o un aldehído con una amina primaria da lugar a una imina *N*-sustituida (base de Schiff). La reducción de la imina da lugar a una amina secundaria.



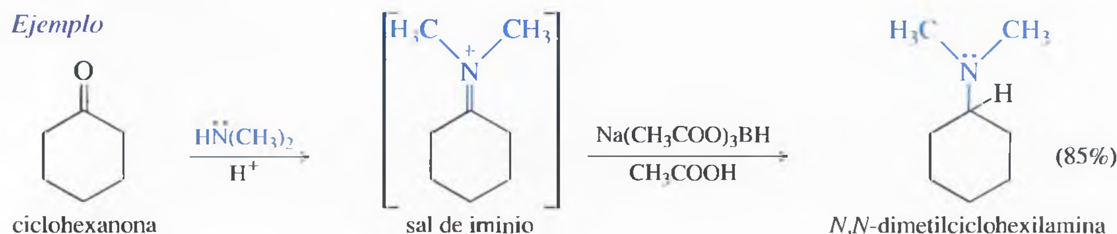
Ejemplo



Aminas terciarias La condensación de una cetona o un aldehído con una amina secundaria da lugar a una sal de iminio. Las sales de iminio suelen ser inestables, por lo que es difícil aislarlas. Un agente reductor en la solución reduce la sal de iminio a amina terciaria. El agente reductor ha de ser capaz de reducir la sal de iminio, pero no tiene que reducir al grupo carbonilo de la cetona o el aldehído. En esta reducción es muy adecuado el uso del triacetoxiborohidruro de sodio [$Na(CH_3COO)_3BH$ o $Na(AcO)_3BH$], ya que es menos reactivo que el borohidruro de sodio y no reduce al grupo carbonilo. Para estas reducciones de sales de iminio, el triacetoxiborohidruro de sodio prácticamente ha sustituido al reactivo que se utilizaba tradicionalmente, el cianoborohidruro de sodio ($NaBH_3CN$), ya que es más tóxico y no es tan efectivo.



Ejemplo



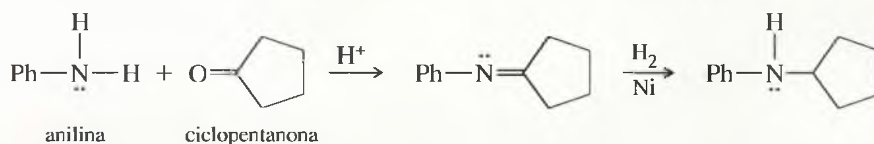
PROBLEMA RESUELTO 19.5

Explique cómo sintetizaría las siguientes aminas a partir de las sustancias de partida que se indican.

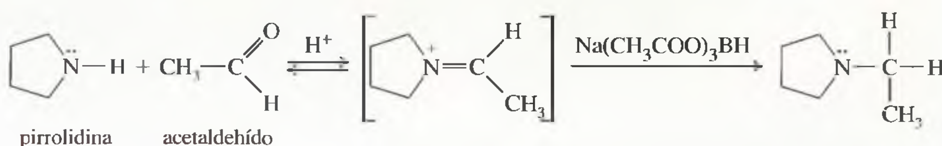
(a) *N*-ciclopentilanilina a partir de anilina. (b) *N*-etilpirrolidina a partir de pirrolidina.

SOLUCIÓN

(a) Para esta síntesis se requiere añadir un grupo ciclopentilo a la anilina (primaria), para obtener una amina secundaria. El compuesto carbonilo es la ciclopentanona.



(b) Para esta síntesis se requiere añadir un grupo etilo a una amina secundaria, para obtener una amina terciaria. El acetaldehído es el compuesto carbonílico. La obtención de una amina terciaria por aminación reductiva requiere la formación de una sal de iminio, la cual se reduce con $Na(AcO)_3BH$.



PROBLEMA 19.26

Explique cómo sintetizaría las siguientes aminas, a partir de las sustancias iniciales que se indican, por aminación reductiva.

(a) Bencilmetilamina a partir de benzaldehído.

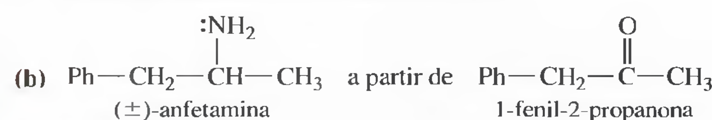
(b) $Ph—CH_2—CH(NH_2)—CH_3$ a partir de $Ph—CH_2—C(=O)—CH_3$

(±)-anfetamina 1-fenil-2-propanona

(c) *N*-bencilpiperidina a partir de piperidina.

(d) *N*-ciclohexilanilina a partir de ciclohexanona.

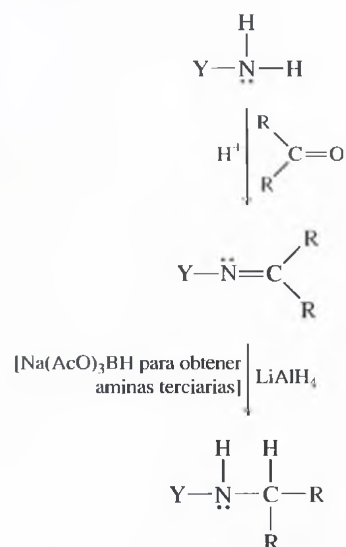
(e) Ciclohexilamina a partir de ciclohexanona.

(f)  a partir de compuestos que no contengan más de cinco átomos de carbono.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

La aminación reductiva es la síntesis de aminas más útil: añade un grupo alquilo primario o secundario al nitrógeno.

Se utiliza un aldehído para añadir un grupo primario y una cetona para añadir un grupo secundario.

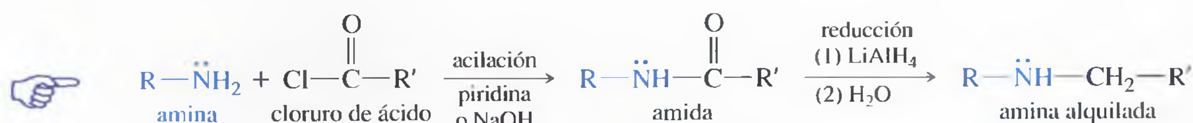


amoniaco ⟶ amina primaria
amina primaria ⟶ amina secundaria
amina secundaria ⟶ amina terciaria

19.19B Acilación-reducción

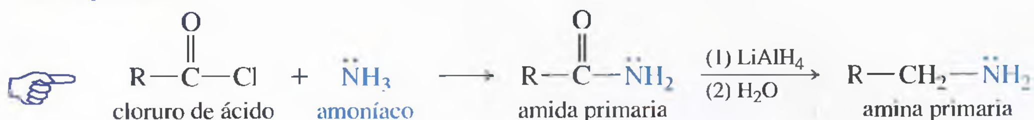
Otra forma de sintetizar aminas se realiza mediante la secuencia: **acilación-reducción**. Igual que en la aminación reductiva, en la acilación-reducción se añade un grupo alquilo al átomo de nitrógeno de la amina de partida. La acilación de la amina de partida mediante un cloruro de ácido da lugar a una amida, que no tiene tendencia a poliacilarse (Sección 19.13).

La reducción de la amida con hidruro de aluminio y litio ($LiAlH_4$) da lugar a la amina correspondiente.

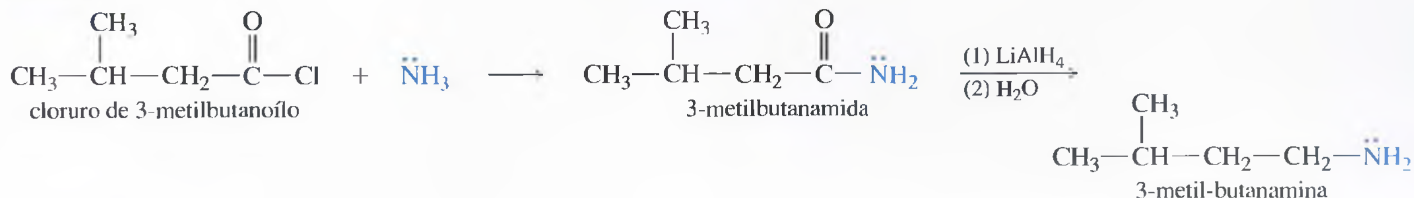


La acilación-reducción transforma el amoniaco en una amina primaria, una amina primaria en una amina secundaria y una amina secundaria en una amina terciaria. Estas reacciones son bastante generales, con una restricción: el grupo alquilo que se añade siempre es primario, ya que el carbono enlazado al nitrógeno se debe al grupo carbonilo de la amida, que se reduce a grupo metileno ($—CH_2—$).

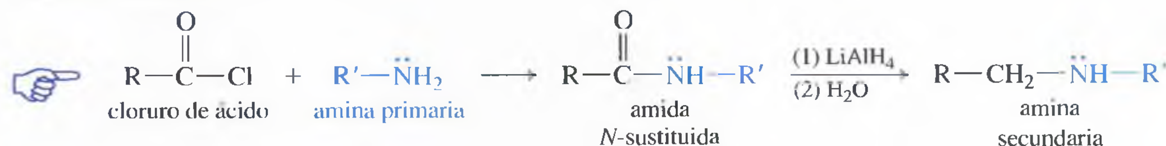
Aminas primarias



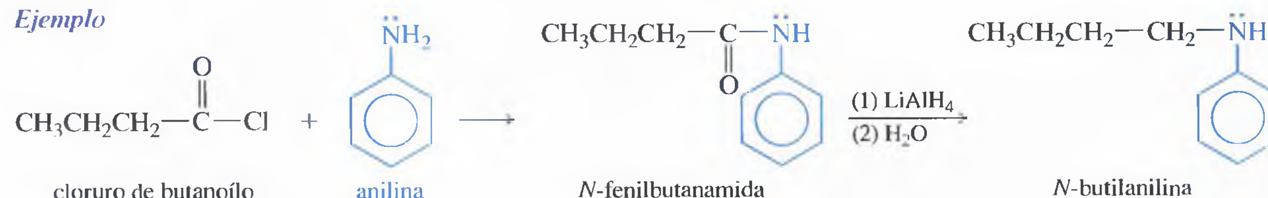
Ejemplo



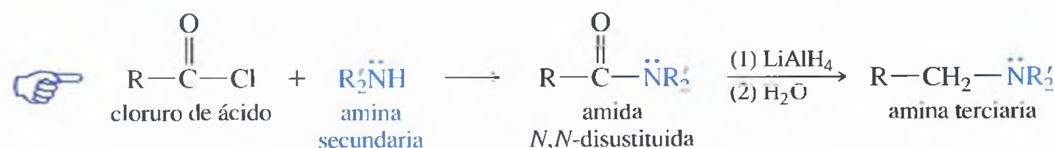
Aminas secundarias



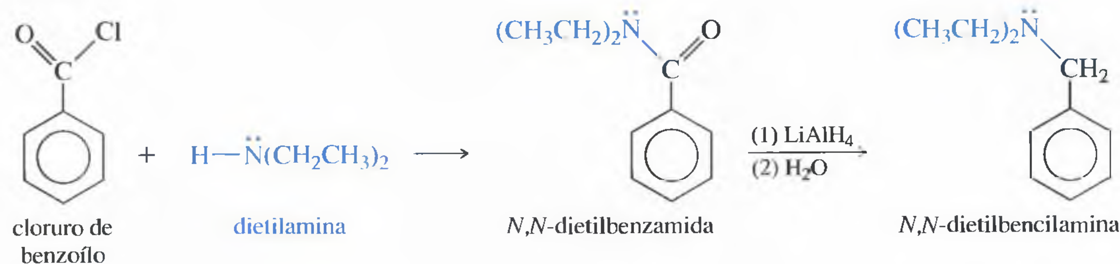
Ejemplo



Aminas terciarias



Ejemplo



PROBLEMA RESUELTO 19.6

Explique cómo sintetizaría *N*-etil-pirrolidina a partir de pirrolidina, mediante acilación-reducción.

SOLUCIÓN

En esta síntesis se requiere añadir un grupo etilo a la pirrolidina, para obtener una amina terciaria. El cloruro de ácido que se necesita en este caso será cloruro de acetilo (cloruro de etanoilo). La reducción de la amida da lugar a *N*-etilpirrolidina.

pirrolidina (N—H) + CH_3—C(=O)—Cl (cloruro de acetilo) $\xrightarrow{\text{piridina}}$ N—C(=O)—CH_3 $\xrightarrow[(2)\ H_2O]{(1)\ LiAlH_4}$ N—CH(H)—CH_3

Compare esta síntesis con la del Problema resuelto 19.5(b) para observar cómo la aminación reductiva y la acilación-reducción pueden conducir al mismo resultado.

PROBLEMA 19.27

Explique cómo sintetizaría las siguientes aminas a partir de las sustancias de partida que se indican, mediante acilación-reducción.
(a) *N*-propilpiperidina a partir de piperidina. **(b)** *N*-bencilanilina a partir de anilina.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Al igual que en la aminación reductiva, la acilación-reducción añade un grupo alquilo al nitrógeno; sin embargo, es más restrictiva, ya que el grupo insertado siempre es primario.

X—N(Y)—H $\xrightarrow{R—C(=O)—Cl}$ X—N(Y)—C(=O)—R $\xrightarrow{LiAlH_4}$ X—N(Y)—CH_2—R

grupo añadido, primario

amoniaco ⟶ amina primaria
amina primaria ⟶ amina secundaria
amina secundaria ⟶ amina terciaria

19.19C Síntesis limitada a aminas primarias

Las aminas primarias son la clase más común de las aminas y también se necesitan como sustancias de partida para la síntesis de aminas secundarias y terciarias. Se han desarrollado muchos métodos para obtener aminas primarias, desde la simple alquilación del amoniaco hasta síntesis complicadas en varios pasos. A continuación se estudiarán algunas de las síntesis más comunes.

Alquilación directa y síntesis de Gabriel La reacción S_N2 de aminas con haluros de alquilo es complicada, debido a la tendencia a la polialquilación para dar lugar a una mezcla de productos monoalquilados y polialquilados (Sección 19.12). Sin embargo, las aminas primarias simples se pueden sintetizar añadiendo un gran exceso de amoniaco a un haluro o tosilato que es un buen sustrato para una reacción S_N2. Al haber un gran exceso de amoniaco presente, la probabilidad de que una molécula de haluro alquile al amoniaco es mucho mayor que la probabilidad de que la amina se polialquile.

$$R—CH_2—X + \text{exceso } NH_3 \longrightarrow R—CH_2—NH_2 + NH_4X$$

Ejemplo

$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2—Br + \text{exceso } NH_3 \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2—NH_2 + NH_4Br$$

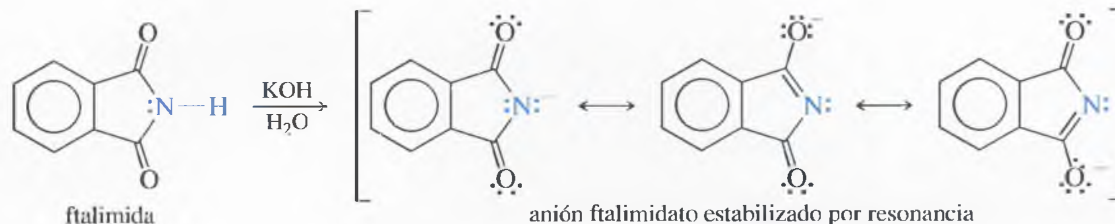
1-bromopentano → 1-pentanamina

PROBLEMA 19.28

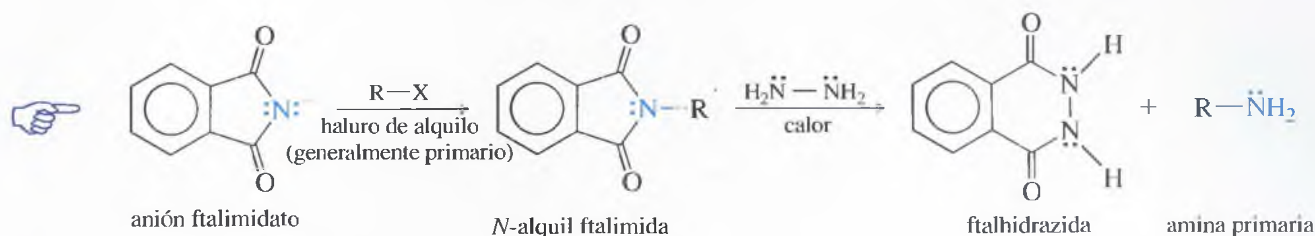
Explique cómo utilizaría la alquilación directa del amoniaco para sintetizar 1-heptanamina.

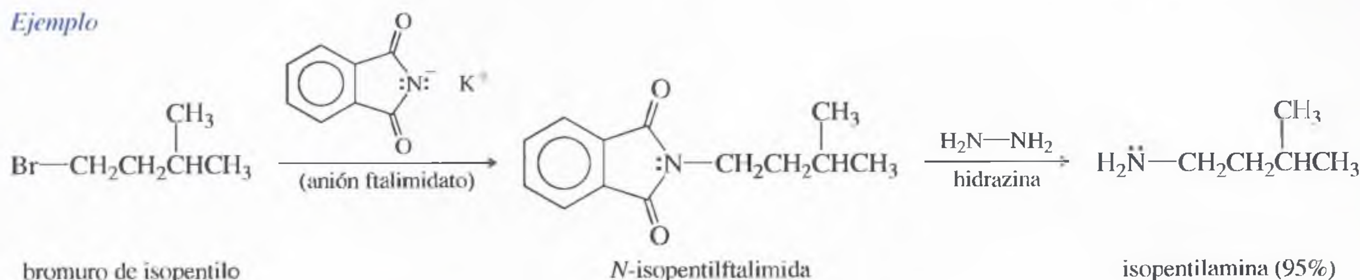
En 1887, Siegmund Gabriel (en la Universidad de Berlín) desarrolló la que hoy se denomina **síntesis de aminas de Gabriel** para obtener aminas primarias sin peligro de sobrealquilación. Utilizó como precursor nitrogenado el anión ftalimidato, que por su naturaleza

sólo se podía alquilar una vez. La ftalimida tiene un protón ácido N—H (pK_a = 8.3) que es abstraído por hidróxido de potasio para dar lugar al anión ftalimidato.



El anión ftalimidato es un nucleófilo fuerte, que desplaza a un ión haluro o tosilato de un buen sustrato S_N2. Al calentar la *N*-alquil ftalimida con hidrazina, ésta desplaza a la amina primaria y se forma la ftalhidrazida (muy estable).



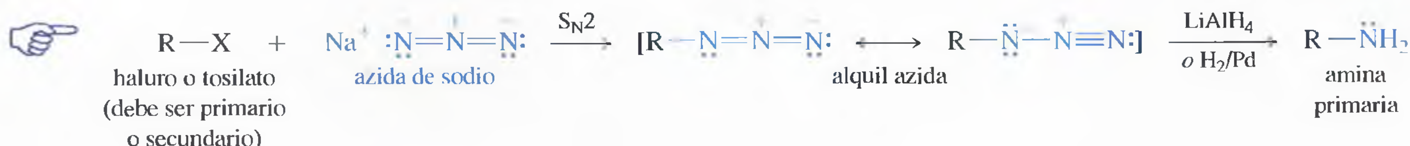


PROBLEMA 19.29

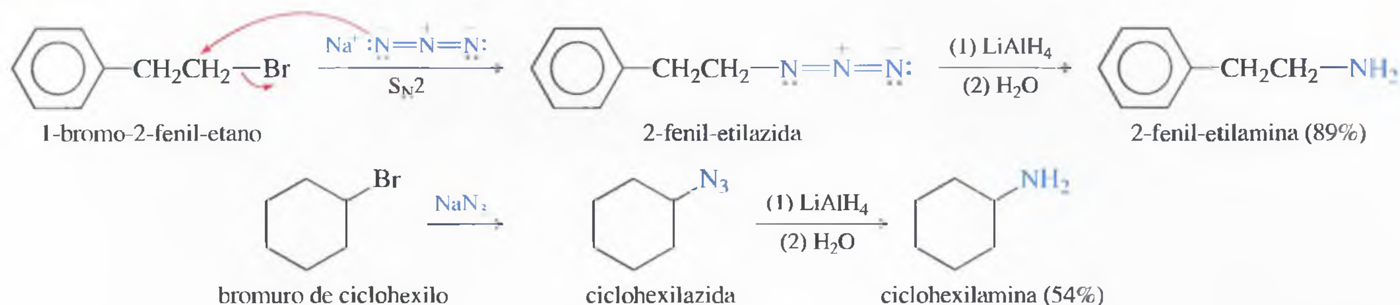
Explique cómo se podría utilizar la síntesis de Gabriel para preparar las siguientes aminas:
(a) bencilamina **(b)** 1-hexanamina **(c)** ácido γ-aminobutírico

Reducción de azidas y nitrilos De la misma forma que en la síntesis de Gabriel se utiliza el anión de la ftalimida para obtener una amina primaria, también se pueden utilizar otros nucleófilos. Se necesita un buen nucleófilo que sólo pueda alquilarse una vez y que se transforme fácilmente en un grupo amino. Dos buenos nucleófilos para introducir un átomo de nitrógeno son el ión azida y el ión cianuro. El ión azida introduce y genera, después de su reducción, un grupo —NH_2, mientras que el ión cianuro da lugar a un grupo —CH_2—NH_2.

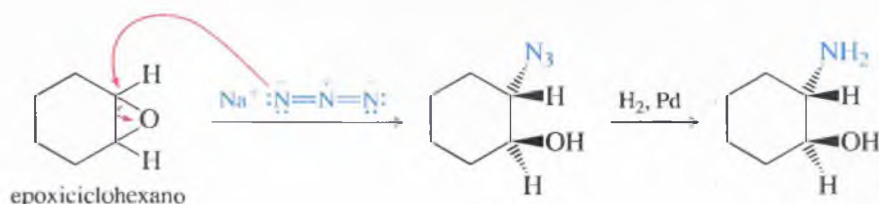
Formación y reducción de azidas El ión **azida** ($^-N_3$) es un nucleófilo excelente que desplaza grupos salientes de haluros de alquilo primarios y secundarios no impedidos, y tosilatos. Los productos son alquil azidas (RN_3), que no tienen tendencia a seguir reaccionando. Las azidas se reducen fácilmente a aminas primarias, utilizando $LiAlH_4$ o por hidrogenación catalítica. Las alquil azidas pueden ser explosivas, por lo que se reducen sin purificarlas.



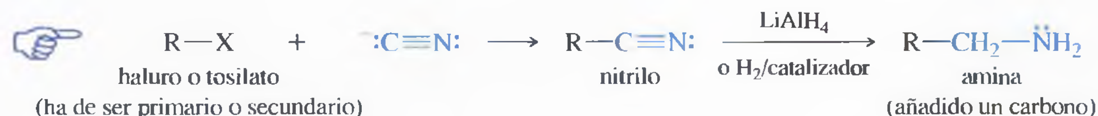
Ejemplos



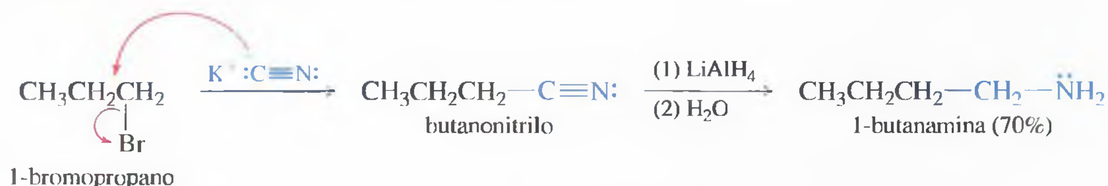
El ión azida también reacciona con otros electrófilos. El ejemplo siguiente muestra cómo un ión azida abre un epóxido (el producto se puede reducir a un aminoalcohol):



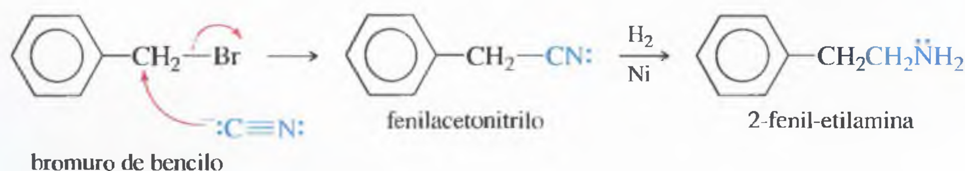
Formación y reducción de nitrilos De la misma forma que el ión azida, el ión cianuro ($^-$:C≡N:) es un buen nucleófilo para las reacciones S_N2. Desplaza a los grupos salientes de los haluros y tosilatos primarios y secundarios no impedidos. El producto es un **nitrilo** (R—C≡N), que no tiene tendencia a seguir reaccionando. Los nitrilos se reducen a aminas primarias utilizando hidruro de litio y aluminio o por hidrogenación catalítica.



Ejemplo

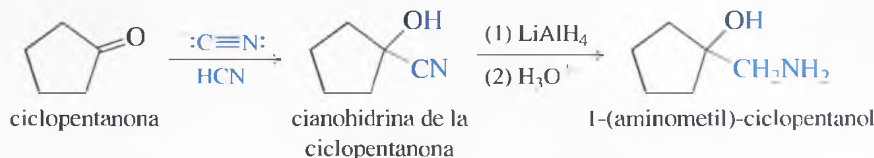


Cuando se añade el grupo ciano (—C≡N) y se reduce, la amina resultante tiene un átomo de carbono adicional; de hecho, este proceso de sustitución-reducción de cianuro es como añadir un grupo —CH_2—NH_2. La síntesis siguiente consiste en la obtención de 2-fenil-etilamina, la cual se ha llevado a cabo también a través de la azida:



En este caso se puede observar cómo la sustancia de partida tiene un átomo de carbono menos, ya que mediante esta síntesis vía cianuro se añade un átomo de carbono y uno de nitrógeno.

En la Sección 18.15 se vio que el ión cianuro se adiciona a las cetonas y aldehídos para formar cianohidrinas. La reducción del grupo —C≡N de las cianohidrinas constituye un método de sintetizar β-hidroxiaminas.



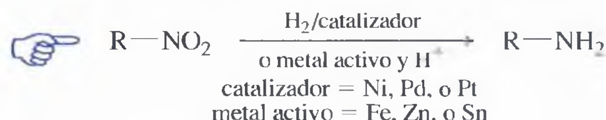
SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Para transformar un haluro de alquilo (o alcohol, vía tosilato) en una amina, se forma la azida y se reduce; para transformarlo en una amina con un átomo de carbono adicional, se forma el nitrilo y se reduce. En cualquier caso, el grupo alquilo ha de ser apropiado para un desplazamiento S_N2.

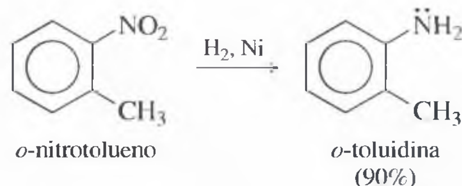
PROBLEMA 19.30

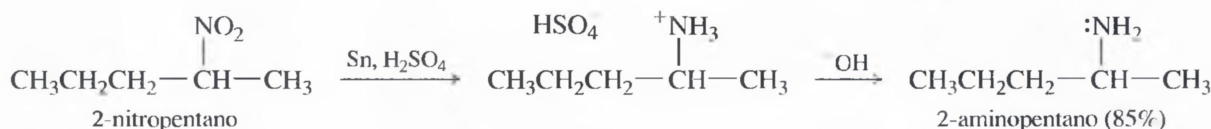
Explique cómo llevaría a cabo las siguientes transformaciones sintéticas:
(a) bromuro de bencilo → bencilamina
(b) 1-bromo-2-feniletano → 3-fenil-propanamina
(c) ácido pentanoico → 1-pentanamina
(d) ácido pentanoico → 1-hexanamina
(e) (*R*)-2-bromobutano → (*S*)-2-butanamina
(f) (*R*)-2-bromobutano → (*S*)-2-metil-1-butanamina
(g) 2-hexanona → 1-amino-2-metil-2-hexanol

Reducción de nitrocompuestos Los grupos nitro aromáticos y alifáticos se reducen fácilmente a grupos amino. La forma más frecuente de llevarlo a cabo es por hidrogenación catalítica o mediante reducción con un metal activo, en medio ácido.

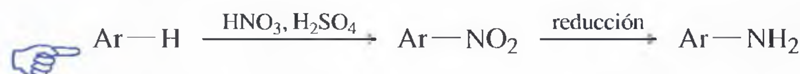


Ejemplos

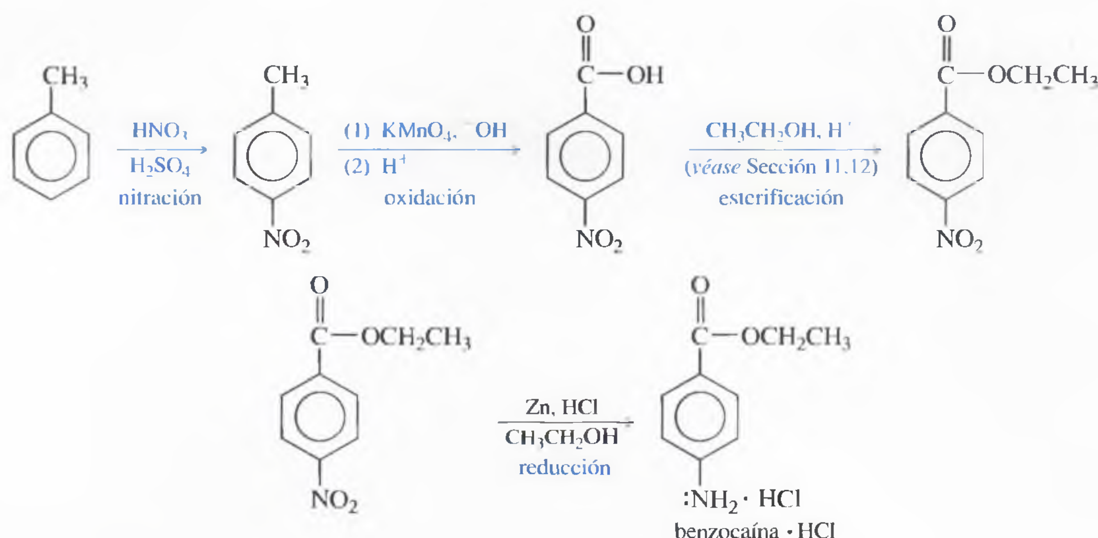




La razón más frecuente por la que se suelen reducir los compuestos aromáticos nitrados es obtener anilinas sustituidas. La mayor parte de esta química se desarrolló en la industria de colorantes, que utilizaba derivados de la anilina en reacciones de acoplamiento azo (Sección 19.18) para obtener colorantes de anilina. La nitración de un anillo aromático (por sustitución electrofílica aromática) da lugar a un compuesto nitrado. que se reduce a la amina aromática.



Por ejemplo, la nitración seguida de reducción se utiliza en la síntesis de benzocaína (anestésico de uso tópico), que se muestra en la página siguiente. Se puede observar cómo el grupo nitro es estable en las condiciones de las reacciones de oxidación y esterificación. El paso final reduce el grupo nitro a la amina, relativamente inestable (la cual no aguantaría las condiciones de oxidación).

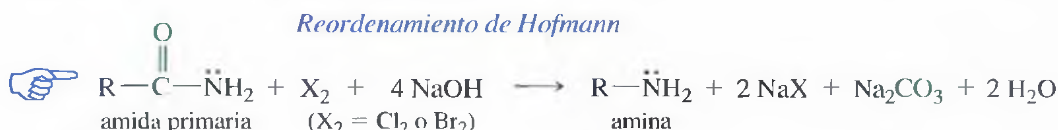


PROBLEMA 19.31

Explique cómo obtendría las aminas aromáticas siguientes por nitración aromática, seguida de reducción. Se puede utilizar benceno o tolueno como sustancias aromáticas de partida.

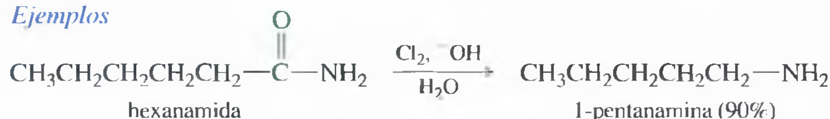
(a) anilina **(b)** *p*-bromoanilina
(c) *m*-bromoanilina **(d)** ácido *m*-aminobenzoico

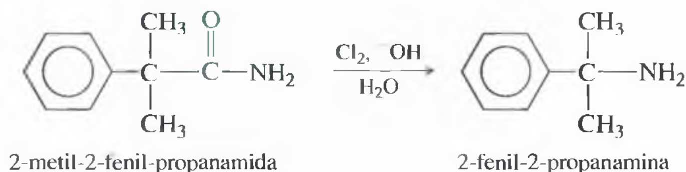
Reordenamiento o transposición de Hofmann de amidas En presencia de una base fuerte, las amidas primarias reaccionan con cloro o bromo para dar lugar a aminas, con la pérdida del átomo de carbono carbonílico. Esta reacción, denominada **reordenamiento de Hofmann**, se utiliza para sintetizar alquil y arilaminas primarias.

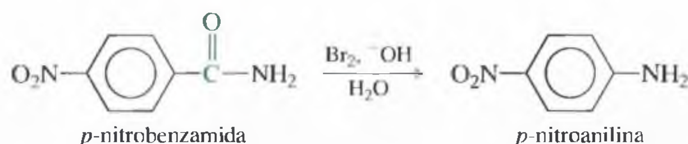


A pesar de que existen otros métodos para obtener aminas primarias, la mayoría de ellos se basan en desplazamientos S_N2, que no tienen lugar con grupos alquilo terciarios. El reordenamiento de Hofmann puede dar lugar a aminas primarias con grupos alquilo primarios, secundarios, o terciarios, o con arilaminas. Los siguientes ejemplos sugieren la amplia variedad de aminas que son accesibles mediante el reordenamiento de Hofmann:

Ejemplos





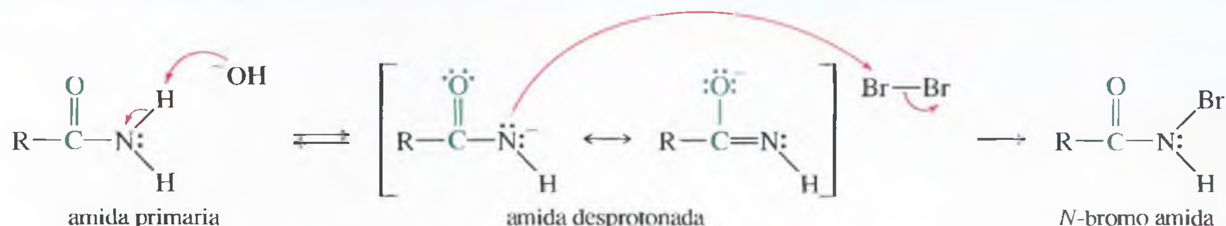


El mecanismo del reordenamiento de Hofmann es particularmente interesante ya que en él se forman algunos intermedios que no se han visto con anterioridad. El primer paso consiste en la sustitución de uno de los átomos de hidrógeno del nitrógeno por un halógeno. Este paso es posible ya que los protones N—H de la amida son ligeramente

ácidos y una base fuerte desprotona a una pequeña fracción de las moléculas de amida. La amida desprotonada (amidato) es un nucleófilo fuerte y ataca al bromo para dar lugar a *N*-bromo amida.

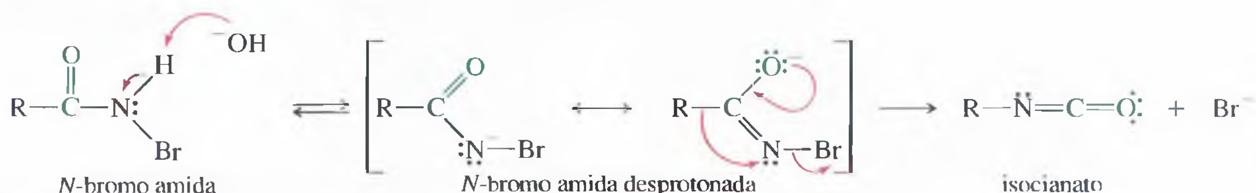
MECANISMO Reordenamiento de Hofmann

Desprotonación de la amida y ataque nucleofílico al bromo.

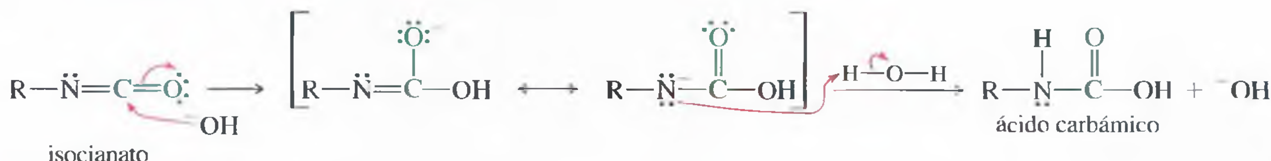


Debido a la naturaleza electronegativa del bromo, la *N*-bromo amida se desprotona más fácilmente que la amida primaria original. La desprotonación de la *N*-bromo amida da lugar a otro anión estabilizado por resonancia. El átomo de bromo de la *N*-bromo amida desprotonada es un grupo saliente potencial. Sin embargo, para que el bromuro se elimine, el grupo alquilo (R—) ha de emigrar hacia el nitrógeno. Éste es el paso del reordenamiento, dando lugar a un isocianato intermedio.

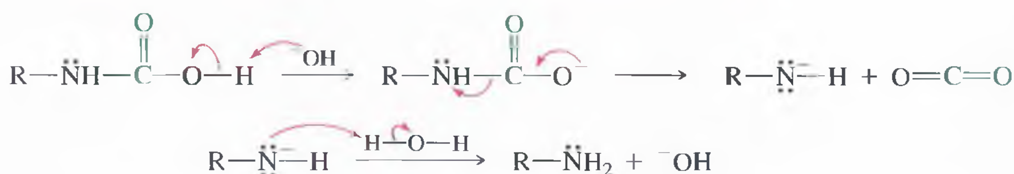
Segunda desprotonación y reordenamiento con pérdida de bromo.



Los isocianatos reaccionan rápidamente con agua para dar lugar a ácidos carbámicos.



La descarboxilación del ácido carbámico da lugar a la amina y a dióxido de carbono.



SUGERENCIA

PARA RESOLVER PROBLEMAS

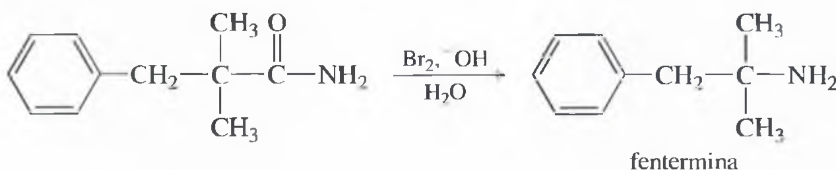
El mecanismo de reordenamiento de Hofmann es largo y complicado, pero se puede dividir en las siguientes partes:

1. Desprotonación y bromación para dar lugar a la *N*-bromoamida y, a continuación, otra desprotonación.
2. Reordenamiento a isocianato, siendo el bromo el grupo saliente.
3. Ataque del hidróxido al grupo carbonilo del isocianato.
4. Descarboxilación del ácido carbámico.

(continúa)

PROBLEMA 19.32

Proponga un mecanismo para el siguiente reordenamiento de Hofmann, utilizado para la síntesis de fentermina, un inhibidor del apetito.

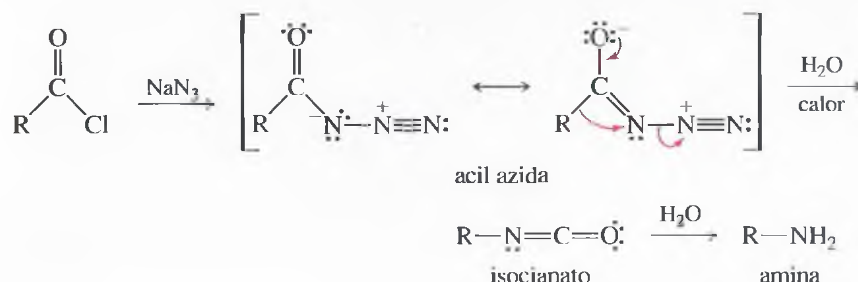


PROBLEMA 19.33

Cuando la (*R*)-2-metilbutanamida reacciona con bromo en una solución acuosa concentrada de hidróxido de sodio, el producto es una amina ópticamente activa. Represente la estructura del producto y utilice sus conocimientos sobre mecanismos de reacción para predecir su estereoquímica.

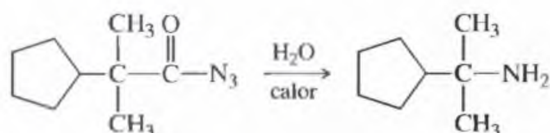
*PROBLEMA 19.34

En el *reordenamiento de Curtius* se consigue la misma finalidad sintética que en el reordenamiento de Hofmann y el mecanismo es similar. Un cloruro de ácido reacciona con el ión azida para dar lugar a una acil-azida, que sufre un reordenamiento de Curtius cuando se calienta.



R—N=C=O: $\xrightarrow{H_2O}$ R—NH_2
isocianato amina

(a) El reordenamiento de Curtius transcurre a través de un mecanismo mucho más corto que el mecanismo de Hofmann. ¿Qué paso(s) del reordenamiento de Hofmann se asemeja(n) al reordenamiento de Curtius?
(b) El bromuro sirve como grupo saliente en el reordenamiento de Hofmann. ¿Cuál es el grupo saliente en el reordenamiento de Curtius?
(c) Proponga un mecanismo para la siguiente reacción:

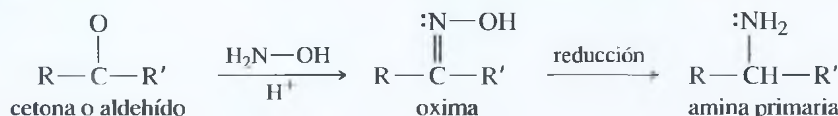


SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

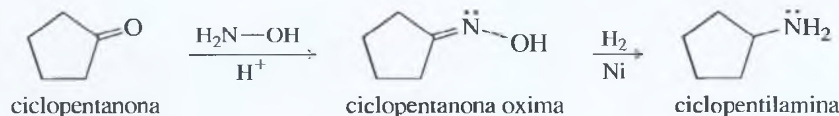
(continuación)
El paso 2, paso del reordenamiento, se puede entender mejor si se lo compara con el reordenamiento de Curtius del Problema 19.34.

RESUMEN Síntesis de aminas

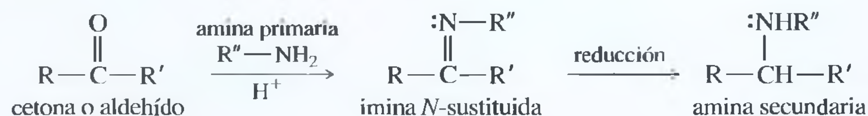
1. Aminación reductiva (Sección 19.19A)
   (*a*) *Aminas primarias*



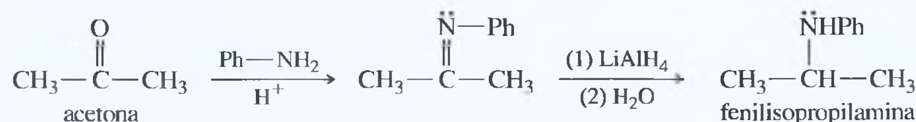
Ejemplo



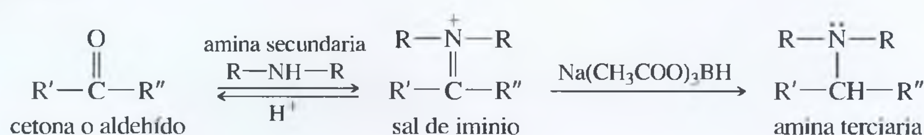
(*b*) *Aminas secundarias*



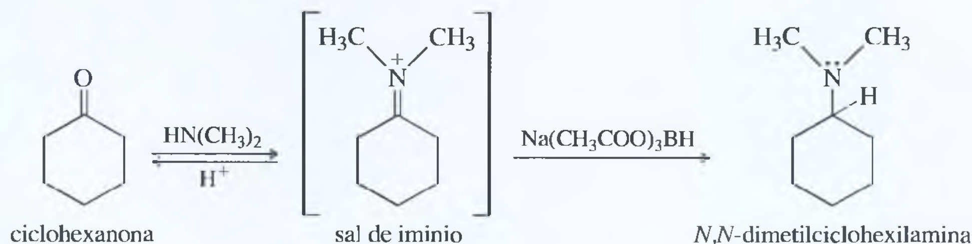
Ejemplo



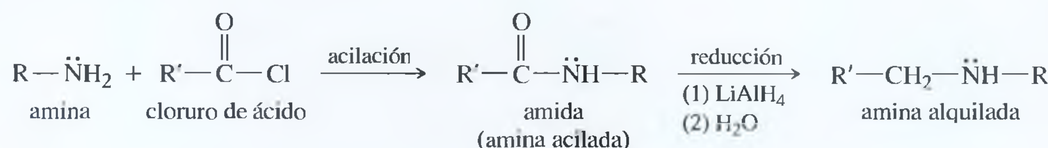
(*c*) *Aminas terciarias*



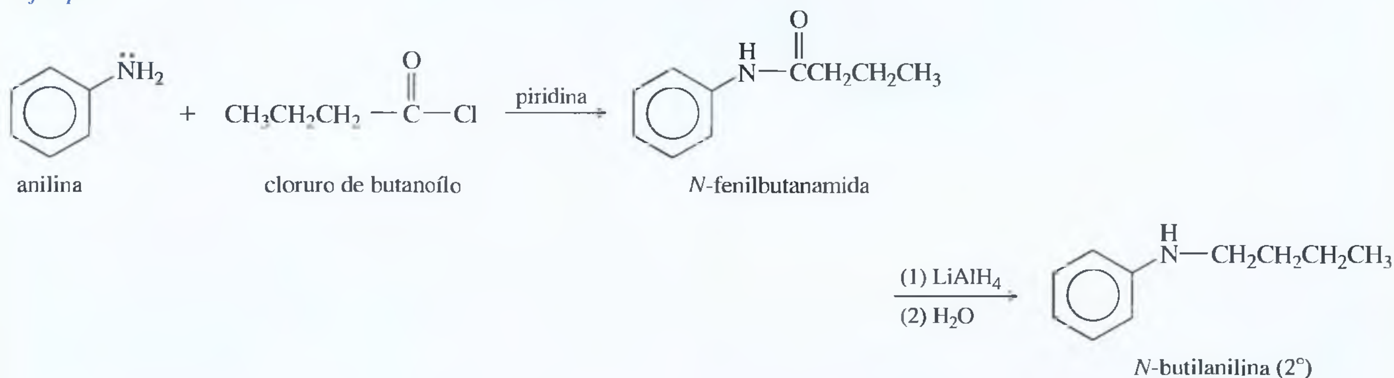
Ejemplo



2. Acilación-reducción de aminas (Sección 19.19B)



Ejemplo

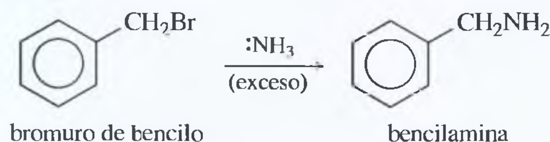


3. Alquilación del amoniaco (Sección 19.19C)

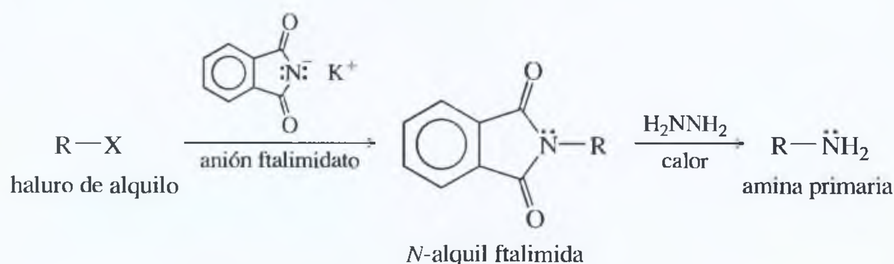


$$R—CH_2—X + \text{exceso } NH_3 \longrightarrow R—CH_2—NH_2 + HX$$

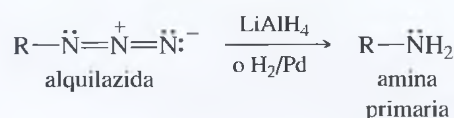
Ejemplo



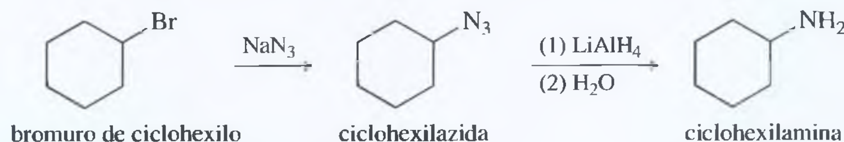
4. Síntesis de Gabriel de aminas primarias (Sección 19.19C)



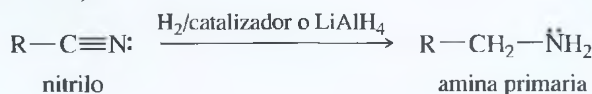
5. Reducción de azidas (Sección 19.19C)



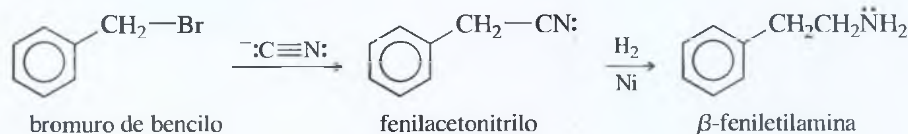
Ejemplo



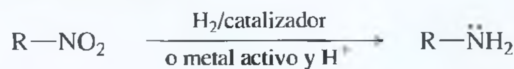
6. Reducción de nitrilos (Sección 19.19C)



Ejemplo

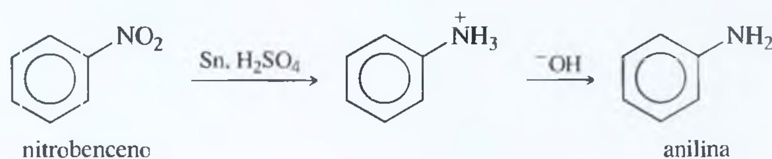


7. Reducción de nitrocompuestos (Sección 19.19C)

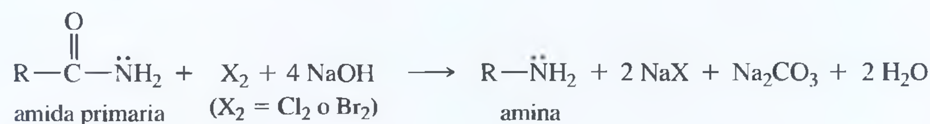


catalizador = Ni, Pd, o Pt
metal activo = Fe, Zn, o Sn

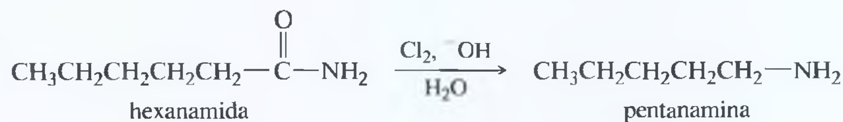
Ejemplo



8. Reordenamiento de Hofmann (Sección 19.19C)



Ejemplo

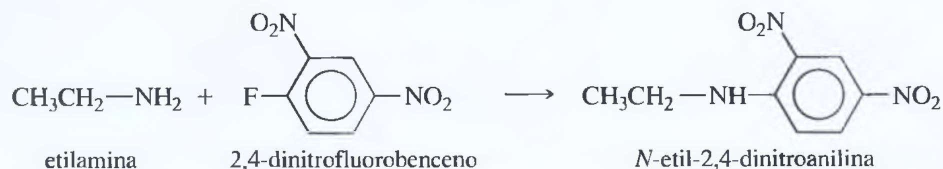


9. Sustitución nucleofílica aromática (Sección 17.12)



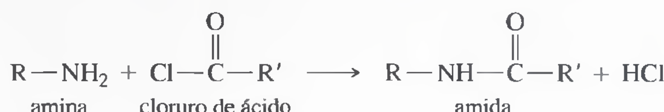
(El anillo aromático debería ser activado hacia un ataque nucleofílico.)

Ejemplo



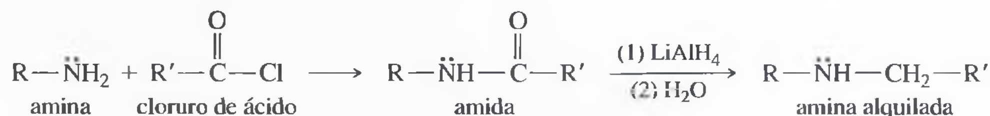
Glosario del Capítulo 19

Acilación Adición de un **grupo acilo** (R—C(=O)—), generalmente reemplazando a un átomo de hidrógeno. La acilación de una amina da lugar a una amida. (p. 859)

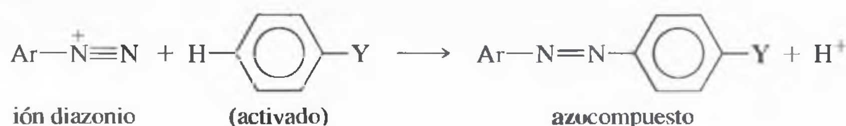


Acetilación: acilación mediante un grupo acetilo (CH_3—C(=O)—).

Acilación-reducción Método para sintetizar aminas que consiste en acilar el amoniaco o una amina y, a continuación, reducir la amida. (p. 879)

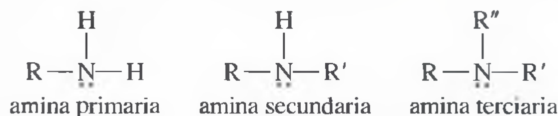


Acoplamiento diazo Utilización de una sal de diazonio como electrófilo en una sustitución aromática electrofílica. (p. 873)



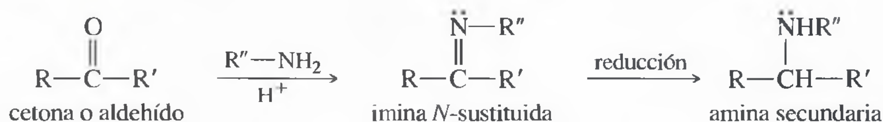
Amina Derivado del amoniaco, con uno o más grupos alquilo o arilo enlazados al átomo de nitrógeno. (p. 836)

Una **amina primaria** (amina 1ª) sólo tiene un grupo alquilo enlazado al nitrógeno.
Una **amina secundaria** (amina 2ª) tiene dos grupos alquilo enlazados al nitrógeno.
Una **amina terciaria** (amina 3ª) tiene tres grupos alquilo enlazados al nitrógeno.

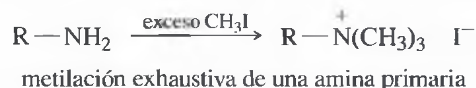


Grupo amino Grupo —NH_2. Si se alquila, se transforma en un grupo **alquilamino**, —NHR o un grupo **dialquilamino**, —NR_2. (p. 838)

Aminación reductiva Reducción de un derivado de oxima o imina, obtenida a partir de una cetona o un aldehído. Es uno de los métodos más comunes para la síntesis de aminas. (p. 877)



Alquilación exhaustiva Tratamiento de una amina con un exceso de un agente alquilante (con frecuencia yoduro de metilo) para dar lugar a una sal de amonio cuaternario. (p. 858)

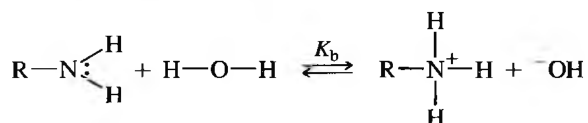


Azida Compuesto que tiene un grupo azida, —N_3. (p. 882)

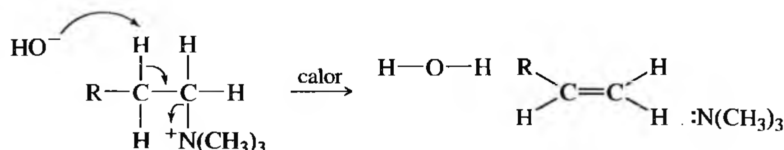


Catalizador de transferencia de fase Compuesto (como por ejemplo un haluro de amonio cuaternario) que es soluble en agua y en disolventes orgánicos, y que ayuda a los reactivos a moverse entre la fase acuosa y la fase orgánica. (p. 848)

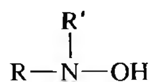
Constante de disociación básica (K_b) Medida de la basicidad de un compuesto, como por ejemplo una amina, definida como la constante de equilibrio para la siguiente reacción. Al $\log_{10}$, cambiado de signo, de K_b se le denomina pK_b. (p. 843)



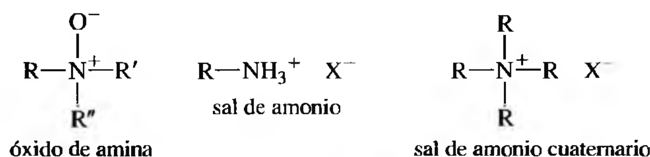
Diazoación de una amina Reacción de una amina primaria con ácido nitroso para dar lugar a una sal de diazonio. (p. 868)
Eliminación de Cope Variación de la eliminación de Hofmann, donde un óxido de amina terciaria sufre una eliminación para obtener un alqueno, siendo el grupo saliente una hidroxilamina. (p. 865)
Eliminación de Hofmann Eliminación de un hidróxido de amonio cuaternario, siendo una amina el grupo saliente. La eliminación de Hofmann generalmente da lugar al alqueno menos sustituido. (p. 862)



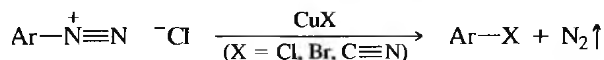
Hidroxilamina Compuesto de fórmula H_2NOH o, genéricamente, una amina en la que uno de los tres sustituyentes enlazados al nitrógeno es un grupo hidroxilo. (p. 866)



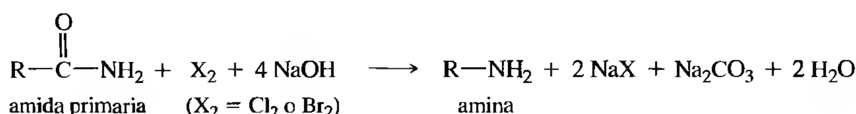
Inversión de nitrógeno (inversión piramidal) Inversión de configuración del átomo de nitrógeno en el que el par solitario se traslada desde una cara de la molécula a la otra. El estado de transición es plano, con el par solitario en un orbital *p*. (p. 840)
***N*-nitrosoamina (nitrosamina)** Amina con un grupo nitroso (—N=O) enlazado al átomo de nitrógeno de la amina. La reacción de las aminas secundarias con ácido nitroso da lugar a *N*-nitrosoaminas secundarias. (p. 869)
Nitrilo Compuesto de fórmula R—C≡N. Contiene el *grupo ciano*, —C≡N. (p. 883)
Óxido de amina Amina que tiene un cuarto enlace con un átomo de oxígeno. En el óxido de amina, el átomo de nitrógeno tiene una carga positiva y el átomo de oxígeno una carga negativa. (p. 866)



Reacción de Sandmeyer Sustitución del grupo $-\overset{+}{N}\equiv N$ en una sal de arenodiazonio, utilizando una sal de cobre (I), generalmente cloruro, bromuro o cianuro de cobre (I). (p. 871)

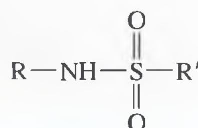


Reordenamiento de amidas de Hofmann (degradación de Hofmann) El tratamiento de una amida primaria con hidróxido de sodio, y bromo o cloro da lugar a una amina primaria. (p. 885)

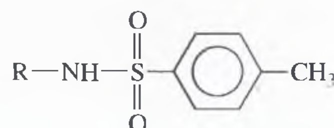


Sal de amonio (sal de amina) Derivado de una amina en la que el átomo de nitrógeno tiene cuatro enlaces y está cargado positivamente. Cuando la amina es protonada por un ácido se obtiene una sal de amonio. (p. 846) Una **sal de amonio cuaternario** tiene un átomo de nitrógeno enlazado a cuatro grupos alquilo o arilo. (p. 837)

Síntesis de Gabriel de aminas Síntesis de aminas primarias mediante la alquilación de la sal potásica de la ftalimida, seguida del desplazamiento de la amina por hidrazina. (p. 881)
Sulfonamida Amida de un ácido sulfónico. Análogo nitrogenado de un éster sulfonato. (p. 861)



sulfonamida



p-toluensulfonamida (tosilamida)

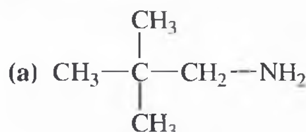
Pautas esenciales para resolver los problemas del Capítulo 19

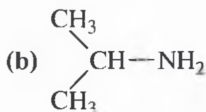
1. Nombrar las aminas y representar las estructuras a partir de sus nombres.
2. Interpretar los espectros de IR, RMN y de masas de las aminas, y utilizar la información espectral para determinar las estructuras.
3. Explicar cómo varía la basicidad de las aminas con la hibridación y la aromaticidad.
4. Comparar las propiedades físicas de las aminas con las de sus sales.
5. Predecir los productos de las reacciones de las aminas con los siguientes tipos de compuestos. Proponer mecanismos donde sea preciso.
   (a) Cetonas y aldehídos.
   (b) Haluros de alquilo y tosilatos.
   (c) Cloruros de ácido.
   (d) Cloruros de sulfonilo.
   (e) Ácido nitroso.
   (f) Agentes oxidantes.
   (g) Arilaminas con electrófilos.
6. Poner ejemplos de la utilización de las sales de arenodiazonio en las reacciones de acoplamiento diazo, y en la síntesis de cloruros, bromuros, yoduros, fluoruros de arilo y arenonitrilos.
7. Poner ejemplos de la utilización y los mecanismos de las eliminaciones de Hofmann y Cope, y predecir los productos mayoritarios.
8. Utilizar los conocimientos sobre mecanismos de las reacciones de las aminas para proponer mecanismos y productos de reacciones similares que no se hayan visto con anterioridad.
9. Explicar cómo sintetizaría aminas a partir de otras aminas, cetonas y aldehídos, cloruros de ácido, nitrocompuestos, haluros de alquilo, nitrilos y amidas.
10. Utilizar el análisis retrosintético para proponer síntesis efectivas, en un solo paso y en varios pasos, de compuestos en los que intervengan aminas como intermedios o productos, protegiendo la amina en forma de amida, en el caso de que sea necesario.

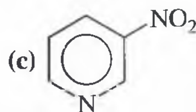
Problemas

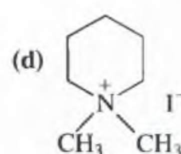
19.35 Defina cada uno de los términos siguientes y ponga un ejemplo.
(a) acilación de una amina **(b)** amina primaria **(c)** amina secundaria
(d) amina terciaria **(e)** amina heterocíclica aromática **(f)** óxido de amina terciaria
(g) amina heterocíclica aromática **(h)** sal de amonio cuaternaria **(i)** diazoación de una amina
(j) reacción de acoplamiento diazo **(k)** metilación exhaustiva **(l)** sulfamidas
(m) síntesis de Gabriel de una amina **(n)** eliminación de Hofmann **(o)** reordenamiento de Hofmann
(p) *N*-nitrosoamina **(q)** aminación reductiva **(r)** reacción de Sandmeyer
(s) sulfonamida **(t)** azida **(u)** nitrilo

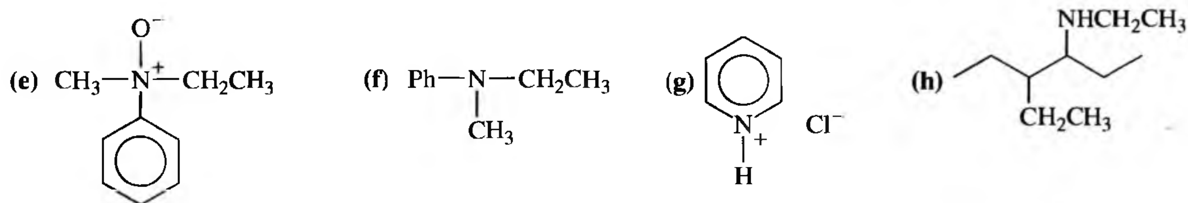
19.36 Para cada uno de los siguientes compuestos:
(1) clasifique los grupos funcionales que contengan nitrógeno;
(2) nómbrelos.



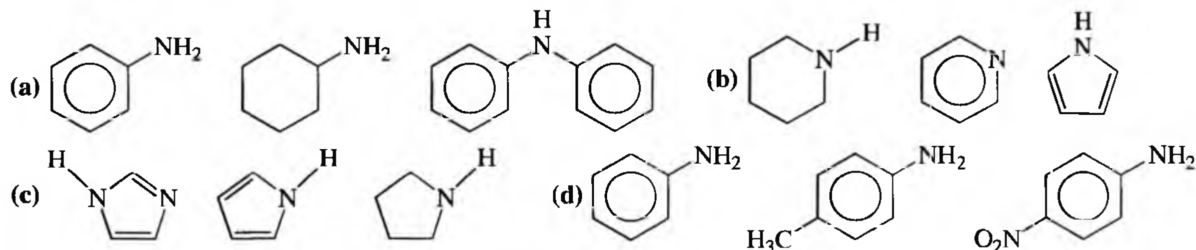






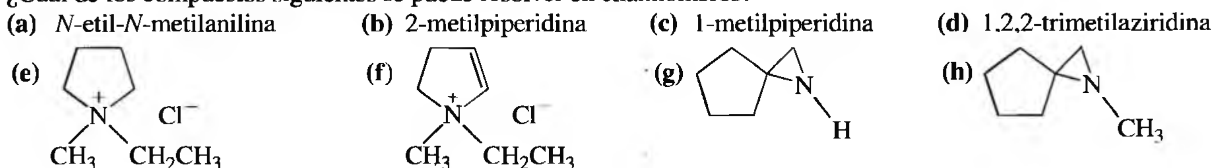


19.37 Coloque las aminas de cada uno de los apartados siguientes por orden creciente de basicidad.

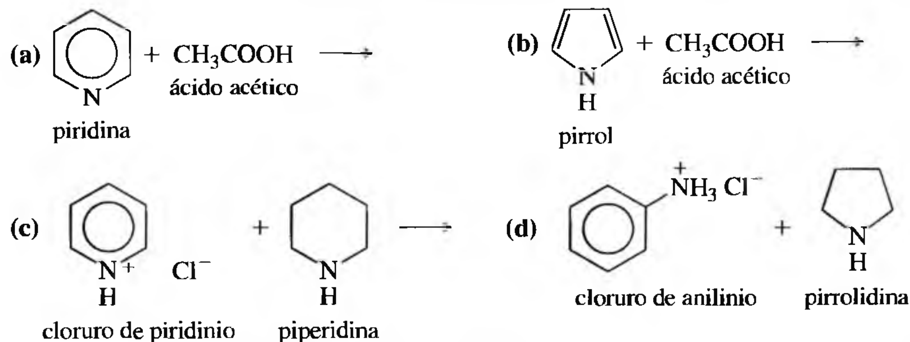


19.38 ¿Cuál de los compuestos siguientes se puede resolver en enantiómeros?

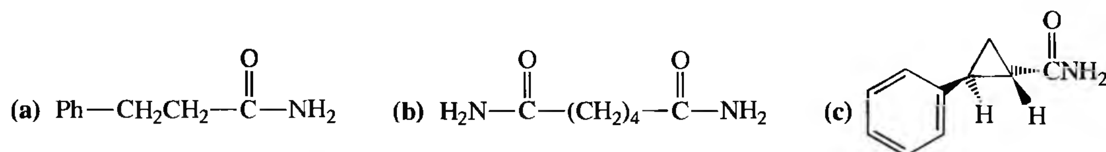
(a) *N*-etil-*N*-metilanilina **(b)** 2-metilpiperidina **(c)** 1-metilpiperidina **(d)** 1,2,2-trimetilaziridina



19.39 Complete las siguientes reacciones ácido-base y prediga si están favorecidos los reactivos o los productos.

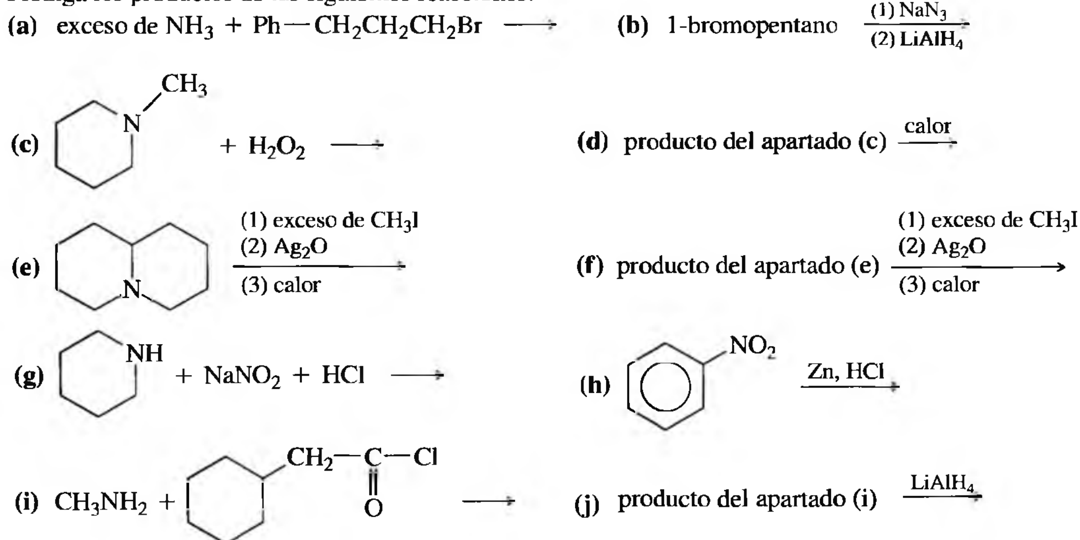


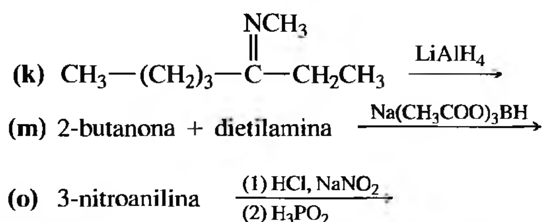
19.40 Prediga qué productos orgánicos se obtienen cuando las siguientes amidas se tratan con una solución acuosa alcalina de bromo.

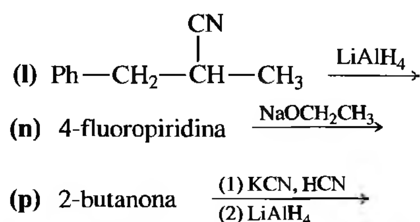


19.41 Prediga los productos de las siguientes reacciones:

(a) exceso de NH_3 + $Ph-CH_2CH_2CH_2Br \longrightarrow$ **(b)** 1-bromopentano $\xrightarrow[(2)\ LiAlH_4]{(1)\ NaN_3}$







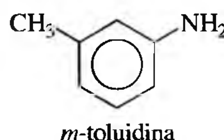
(m) 2-butanona + dietilamina $\xrightarrow{Na(CH_3COO)_3BH}$

(n) 4-fluoropiridina $\xrightarrow{NaOCH_2CH_3}$

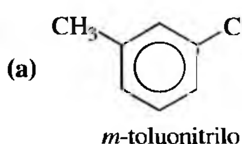
(o) 3-nitroanilina $\xrightarrow[(2)\ H_3PO_2]{(1)\ HCl,\ NaNO_2}$

(p) 2-butanona $\xrightarrow[(2)\ LiAlH_4]{(1)\ KCN,\ HCN}$

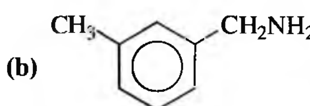
19.42 Explique cómo se puede transformar la *m*-toluidina en los siguientes compuestos, utilizando cualquier reactivo que sea necesario.

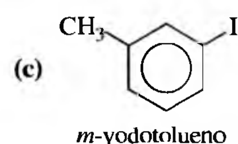


m-toluidina

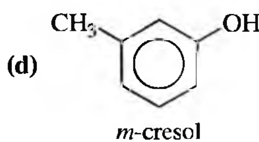
(a) 

m-toluonitrilo

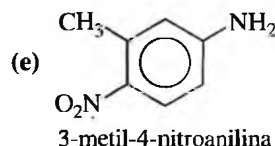
(b) 

(c) 

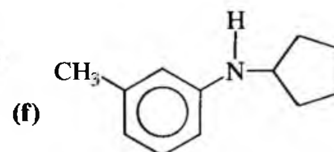
m-yodotolueno

(d) 

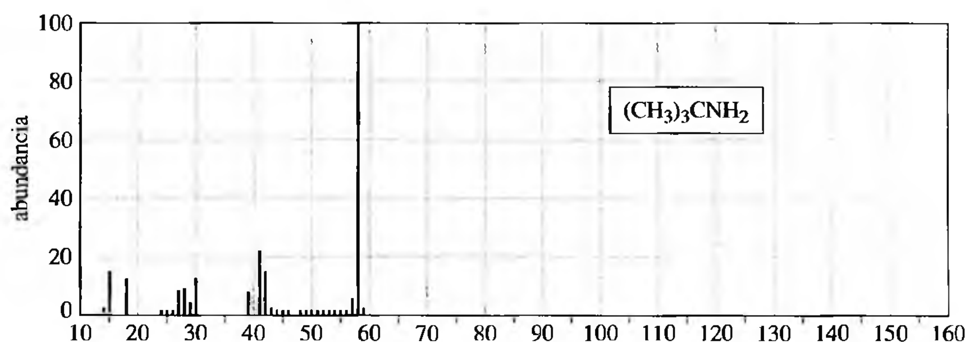
m-cresol

(e) 

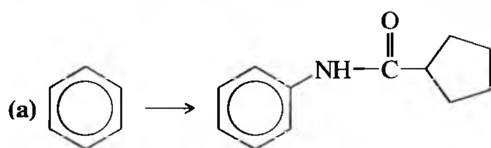
3-metil-4-nitroanilina

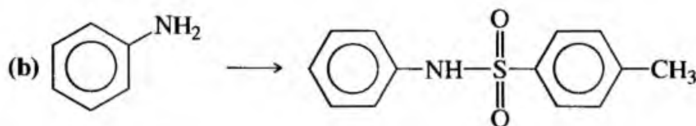
(f) 

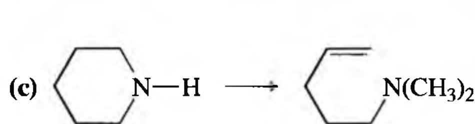
19.43 A continuación se representa el espectro de masas de la *terc*-butilamina. Utilice un diagrama para indicar la ruptura que se produce para obtener el pico base. Sugiera por qué no es visible en este espectro ningún ión molecular.

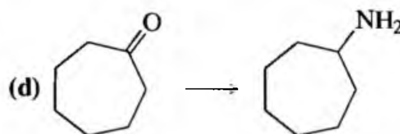


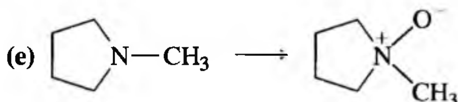
19.44 Utilizando los reactivos que sean necesarios, explique cómo realizaría las siguientes síntesis:

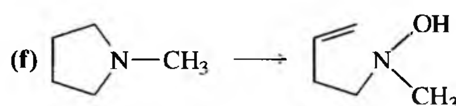
(a) 

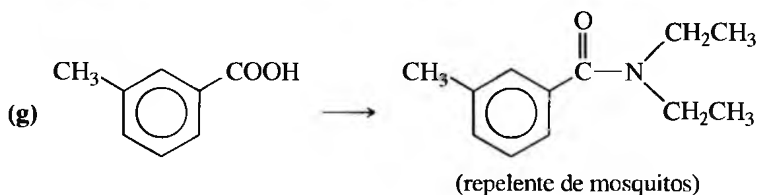
(b) 

(c) 

(d) 

(e) 

(f) 

(g) 

(repelente de mosquitos)

19.45 Los siguientes fármacos se sintetizan a partir de métodos que se han tratado en este capítulo y en capítulos anteriores. Proponga una síntesis para cada una de ellas, a partir de una sustancia de partida que no contenga más de seis átomos de carbono.

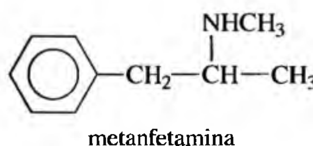
(a) La fenacetina se utiliza junto con la aspirina y cafeína en los analgésicos.

(b) La metanfetamina se consideraba una sustancia segura como inhibidor del apetito en las dietas de adelgazamiento, pero ahora se sabe que puede causar adicción y destruir los tejidos del cerebro.

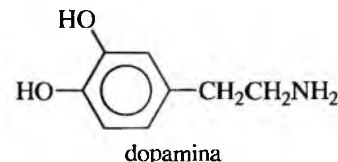
(c) La dopamina es uno de los neurotransmisores del cerebro. Se cree que la enfermedad de Parkinson se debe a una deficiencia de dopamina.



fenacetina

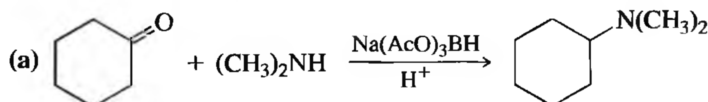


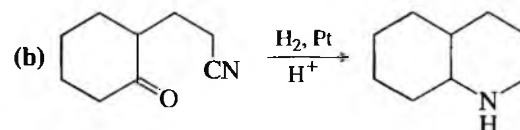
metanfetamina



dopamina

19.46 Proponga mecanismos para las siguientes reacciones:





19.47 Las dos síntesis de aminas más comunes son la reducción de amidas y la aminación reductiva de compuestos carbonílicos. Explique cómo se pueden utilizar estas técnicas para llevar a cabo las síntesis siguientes:

(a) ácido benzoico → benzilamina **(b)** benzaldehído → bencilamina

(c) pirrolidina → *N*-etilpirrolidina **(d)** ciclohexanona → *N*-ciclohexilpirrolidina.

(e) HOOC—$(CH_2)_3$—COOH → 1,5-pentanodiamina (cadaverina)

19.48 Hay varias síntesis de aminas adicionales que sólo permiten la obtención de aminas primarias. La reducción de azidas y nitrocompuestos, y la síntesis de Gabriel dejan invariable la cadena hidrocarbonada del resto alquílico o arílico. La formación y reducción de un nitrilo añade un átomo de carbono, y el reordenamiento de Hofmann elimina un átomo de carbono. Explique cómo se pueden utilizar estas síntesis de aminas en las siguientes transformaciones:

(a) bromuro de alilo → alilamina **(b)** etilbenceno → *p*-etilanilina

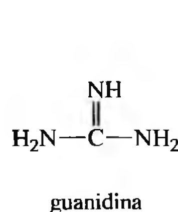
(c) ácido 3-fenilheptanoico → 2-fenil-1-hexanamina **(d)** 1-bromo-3-fenilheptano → 3-fenil-1-heptanamina

(e) 1-bromo-3-fenilheptano → 4-fenil-1-octanamina

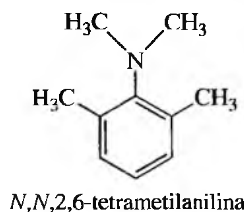
19.49 **(a)** La guanidina (abajo) es una base casi tan fuerte como el ión hidróxido. Explique por qué la guanidina es una base mucho más fuerte que la mayoría del resto de las aminas.

(b) Explique por qué la *p*-nitroanilina es una base mucho más débil (3 unidades de pK_b más débil) que la anilina.

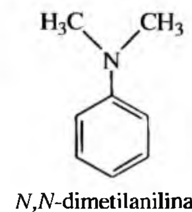
***(c)** Explique por qué la *N*,*N*,2,6-tetrametilanilina (debajo) es una base mucho más fuerte que la *N*,*N*-dimetilanilina.



guanidina



N,*N*,2,6-tetrametilanilina



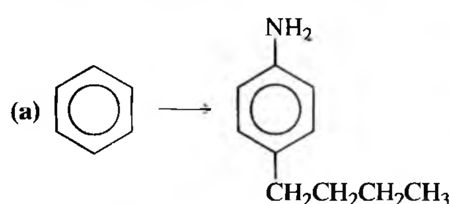
N,*N*-dimetilanilina

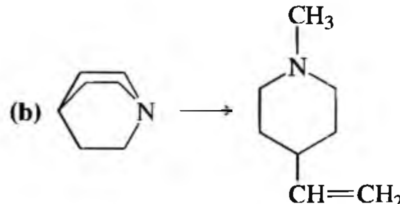
19.50 Utilizando tolueno y alcoholes que no contengan más de cuatro átomos de carbono como sustancias orgánicas de partida, explique cómo sintetizaría los siguientes compuestos con buenos rendimientos:

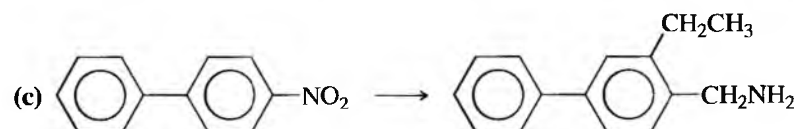
(a) 1-pentanamina **(b)** *N*-metil-1-butanamina **(c)** *N*-etil-*N*-propil-2-butanamina

(d) bencil-*n*-propilamina **(e)** N=N—OH (fenilazofenol)

19.51 Utilizando los reactivos que sean necesarios, explique cómo llevaría a cabo las siguientes síntesis en varios pasos:







19.52 El alcaloide *coniína* sc ha aislado y purificado a partir de la cicuta. Su fórmula molecular cs $C_8H_{17}N$. Cuando la coniína se trata con exceso de yoduro de metilo, seguido de óxido de plata, y se calienta, se obtiene el enantiómero puro, de configuración (*S*), de la *N,N*-dimetil-7-octeno-4-amina. Proponga la estructura de la coniína y explique cómo se obtiene el producto de la reacción.

19.53 Se propone a un químico determinar el contenido de un barril, corroído y con fugas, de un residuo abandonado. El barril desprendía un fuerte olor a pescado. El químico se colocó una máscara con filtro para aproximarse al barril y recogió una muestra, que llevó a su laboratorio para analizar.

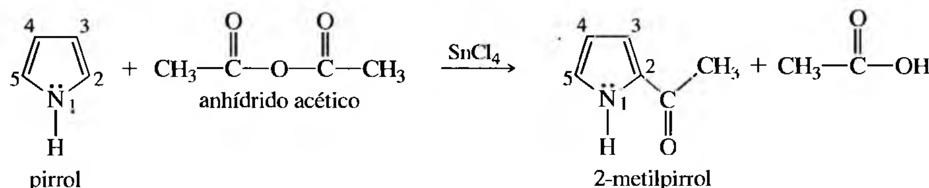
El espectro de masas presentaba un ión molecular a $m/z = 101$ y el fragmento más abundante se encontraba a $m/z = 86$. El espectro de IR no mostraba absorciones por encima de 3 000 cm^{-1}, la mayoría de las absorciones se encontraban entre 2 800 y 3 000 cm^{-1}; no había absorciones entre 1 500 y 2 800 cm^{-1}, pero había una fuerte absorción a 1 200 cm^{-1}. El espectro de RMN de protón presentaba un triplete ($J = 7$ Hz) a $\delta = 1.0$ ppm y un cuartete ($J = 7$ Hz) a $\delta = 2.4$ ppm, con integrales de 17 y 11 unidades, respectivamente.

(a) Diga qué información estructural está contenida en cada espectro y proponga una estructura para el compuesto.

(b) Las regulaciones generales de la EPA[3] prohíben el almacenamiento de residuos líquidos, por largos periodos de tiempo, ya que tienden a corroer los contenedores, produciendo fugas. Proponga un método barato para transformar estos residuos en una forma sólida, relativamente inodora.

(c) Sugiera cómo podría el químico eliminar el olor a pescado de su ropa.

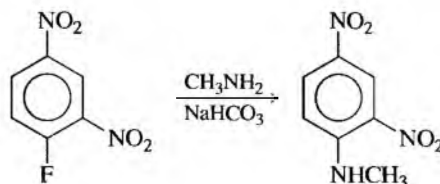
***19.54** El pirrol experimenta sustitución electrofílica aromática con más rapidez que el benceno, y son suficientes reactivos y condiciones suaves. Estas reacciones generalmente transcurren en la posición 2 en lugar de en la posición 3, tal como se muestra en el siguiente ejemplo:



(a) Proponga un mecanismo para la acetilación del pirrol indicada anteriormente. Se puede partir de pirrol y de ión acilio, $CH_3—C≡O^+$. Se ha de procurar representar todas las estructuras de resonancia del intermedio.

(b) Explique por qué cl pirrol reacciona con más rapidez que cl benceno y por qué la sustitución se produce principalmente en la posición 2 en lugar de en la posición 3.

19.55 En la Sección 17.12 se explicaba cómo la sustitución nucleofílica aromática puede dar lugar a aril-aminas, si hay un grupo fuertemente sustractor de electrones en posición *orto* o *para* respecto al lugar donde se produce la sustitución. Considere el siguiente ejemplo:

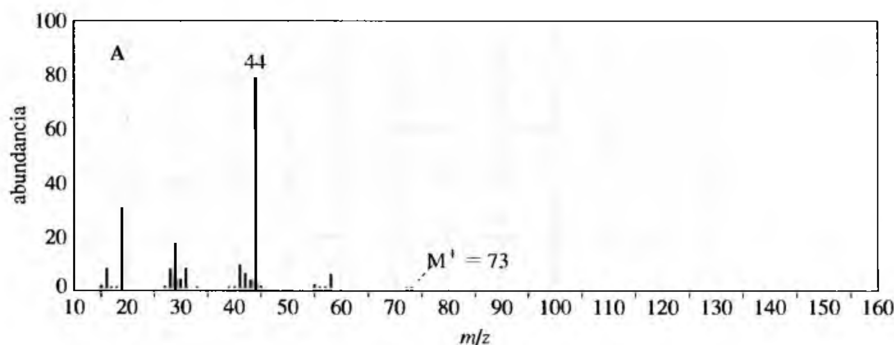


(a) Proponga un mecanismo para esta reacción.

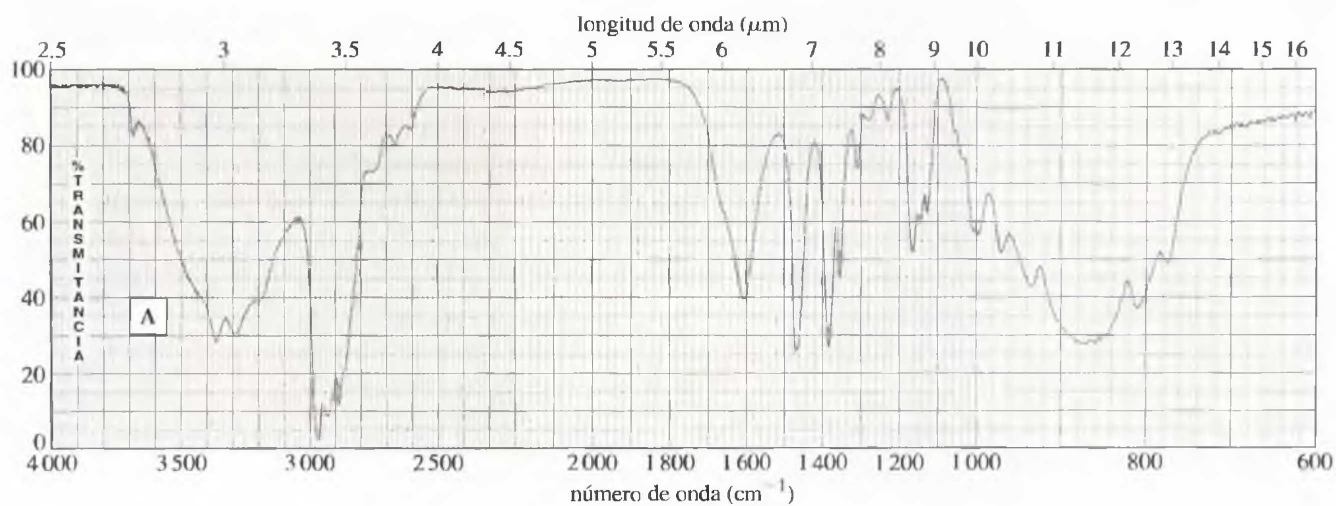
(b) Generalmente se piensa que el ión fluoruro es un grupo saliente pobre. Explique por qué en esta reacción se desplaza el ión fluoruro como grupo saliente.

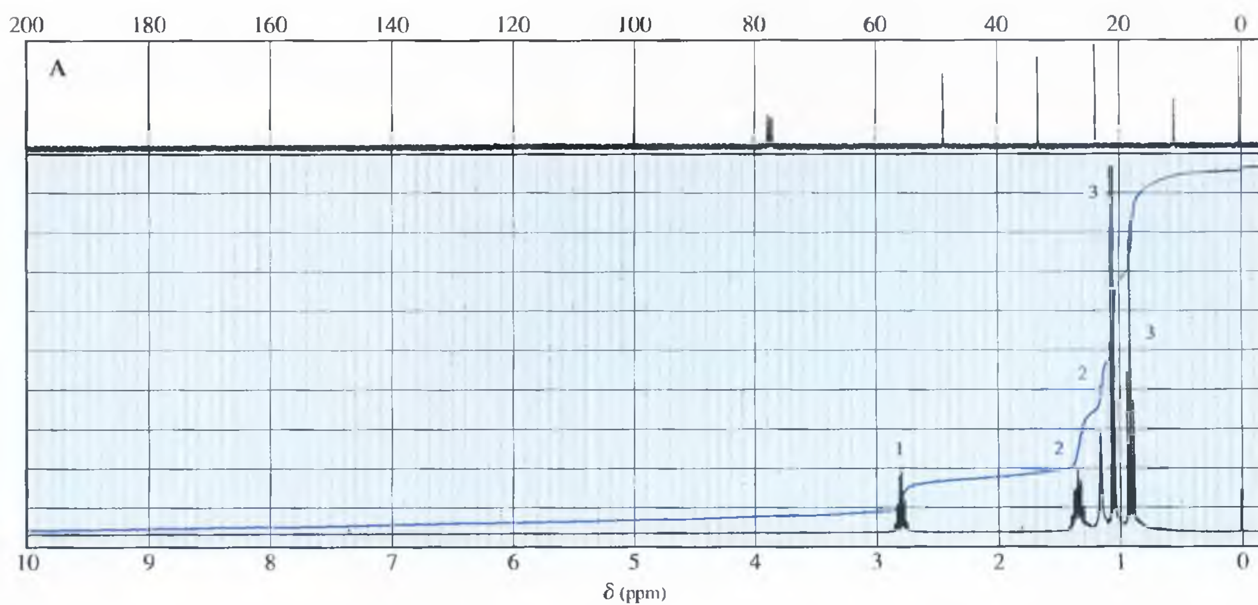
(c) Explique por qué esta reacción finaliza en el producto deseado, en lugar de reaccionar con otro dinitrofluorobenceno.

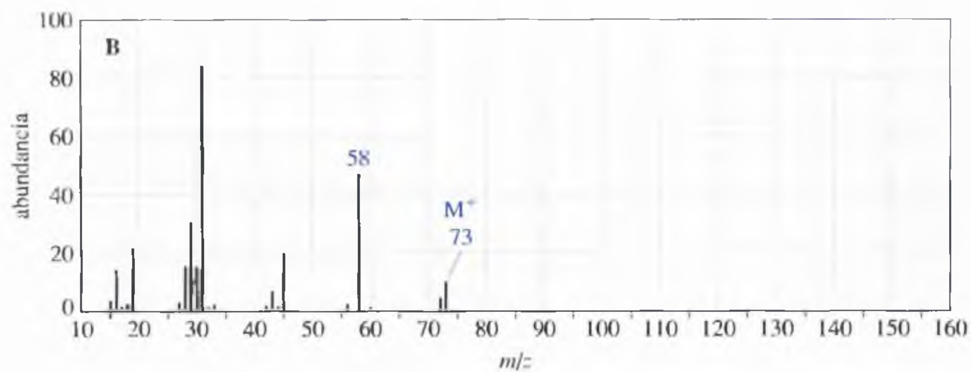
19.56 Los siguientes espectros para **A** y **B** corresponden a dos isómeros constitucionales. El singulete RMN a $\delta = 1.16$ del espectro A desaparece cuando la muestra se agita con D_2O. El singulete a 0.6 ppm del espectro **B** desaparece cuando se agita con D_2O. Proponga estructuras para estos isómeros e indique la correspondencia entre las estructuras y los espectros. Diga qué ruptura es la responsable para la formación del pico base a $m/z = 44$ del espectro de masas de **A** y del pico prominente a $m/z = 58$ del espectro de masas de **B**.

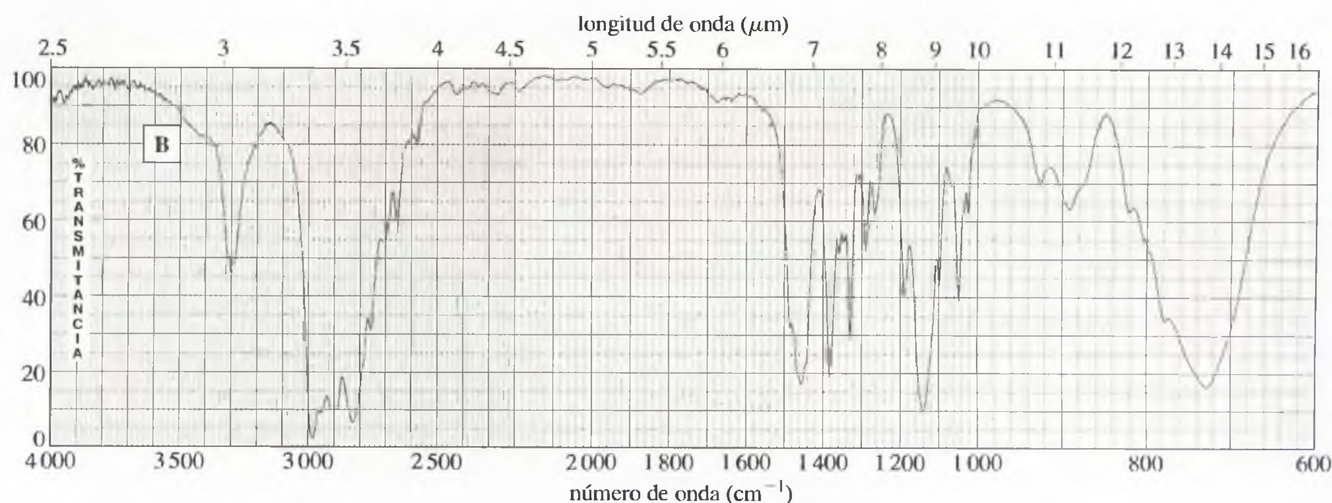


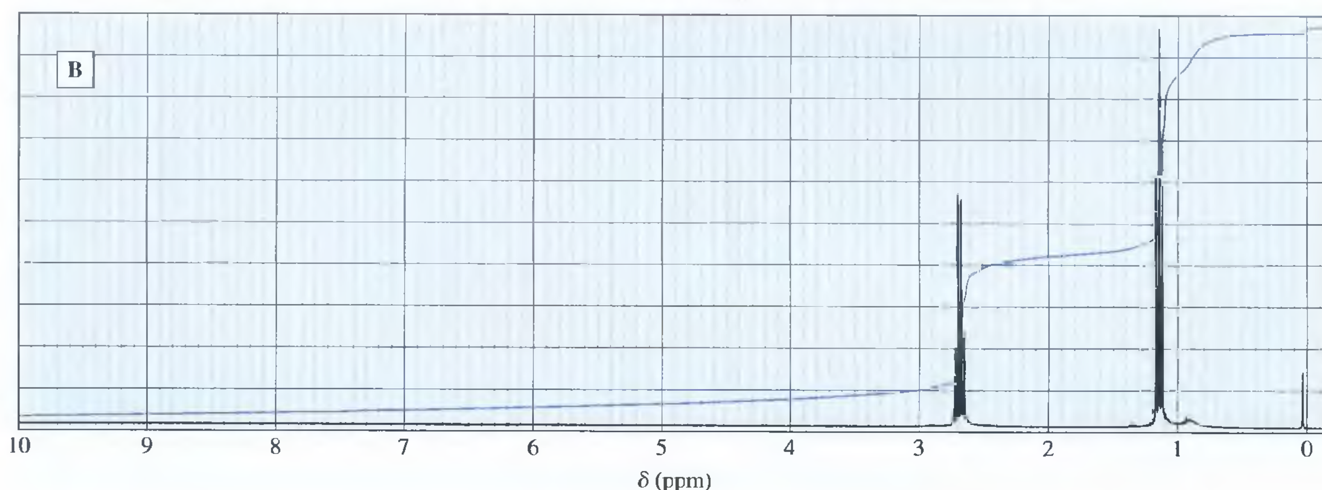
[3] *Nota de los traductores:* la EPA (*Enviromental Protection Agency*) es la Agencia de Protección Medioambiental de EE.UU.


longitud de onda (μm)
2.5
3
3.5
4
4.5
5
5.5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
100
80
60
40
20
0
% TRANSMITANCIA
A
4000
3500
3000
2500
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
número de onda (cm⁻¹)


200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
A
3
3
2
2
1
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
δ (ppm)


100
80
60
40
20
0
abundancia
B
58
M⁺
73
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
140
150
160
m/z





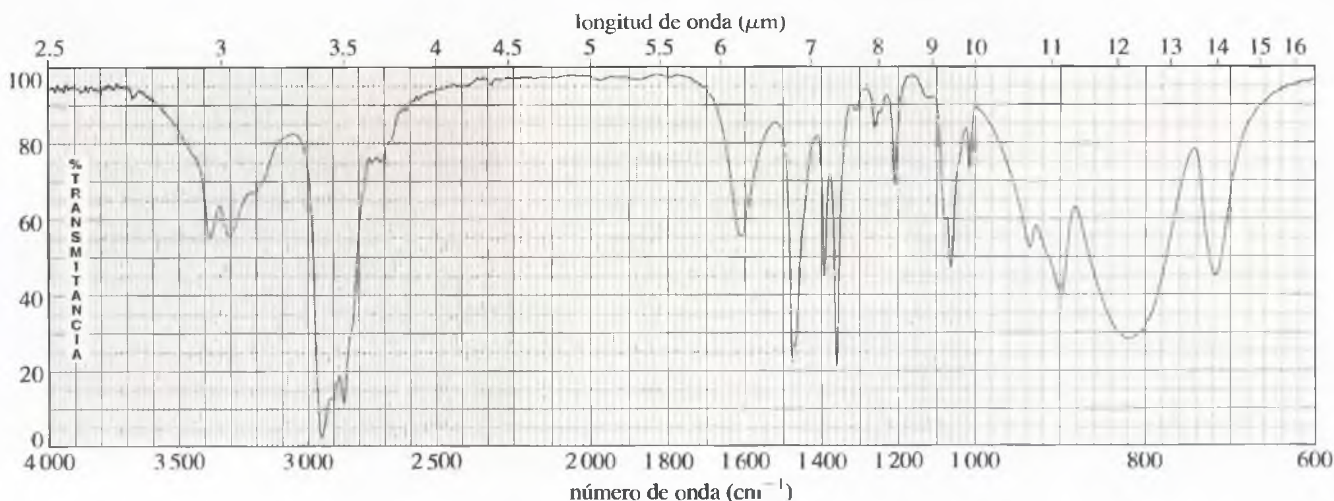
***19.57** (Historia real.) Un consumidor de drogas respondió a un anuncio de una revista sobre la «cultura de la droga». Este anuncio había sido insertado en la citada revista como un señuelo por un informante de la DEA[4]. Más tarde este drogadicto se trasladó desde Colorado a Maryland, donde compró 1-fenil-2-propanona (P2P) al informante. La policía esperó casi un mes a que este sospechoso sintetizara con esta materia prima algún producto ilegal, obtuvo una autorización de registro del juez y se presentó en la casa del sospechoso. Encontraron el recipiente de P2P cerrado, por lo que aparentemente el sospechoso no era un buen químico y fue incapaz de seguir las instrucciones que el informador le dio. También encontraron pipas y otros utensilios con residuos de marihuana y cocaína, una botella de clorhidrato de metilamina, algo de ácido muriático (HCl diluido), tiras de zinc, matraces y equipo adicional.

(a) Suponiendo que usted es consultado por la policía, explique qué síntesis estaba preparando el sospechoso, como causa probable para ser responsable de intentar la fabricación de una sustancia controlada ilegal.

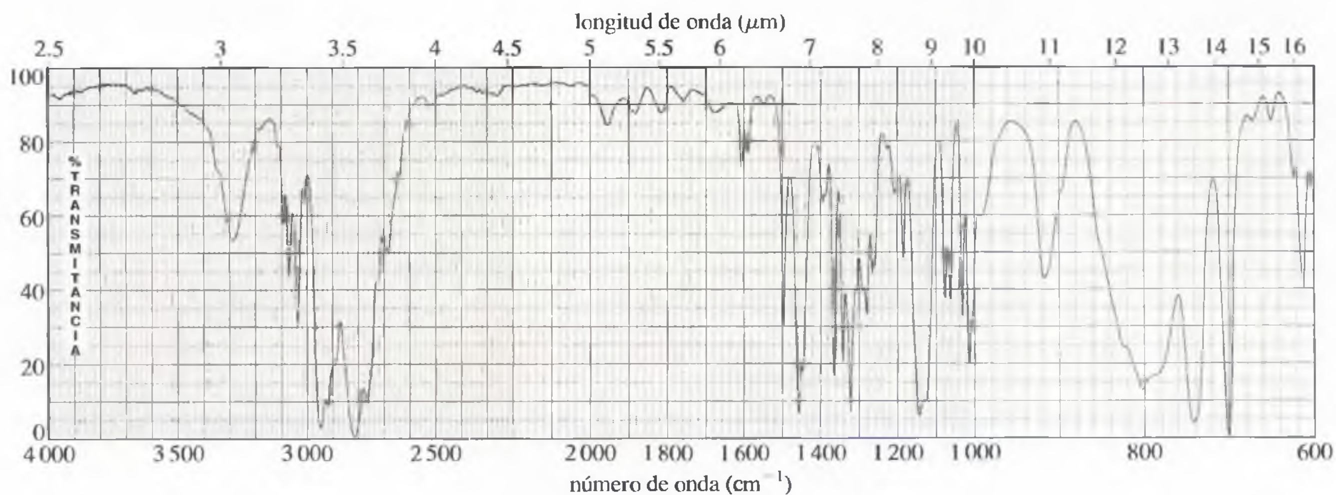
(b) Suponiendo que usted es un miembro del jurado, ¿declararía culpable al acusado de intentar la fabricación de una sustancia controlada?

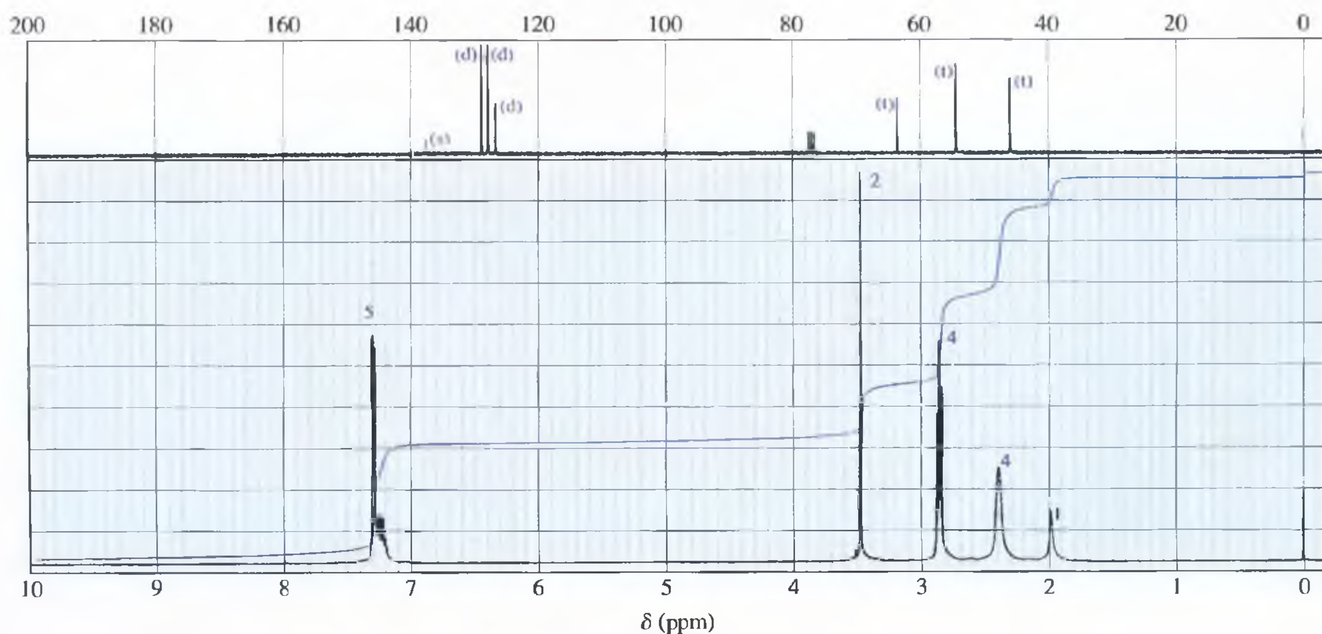
19.58 Un compuesto desconocido presenta un ión molecular débil a $m/z = 87$ en el espectro de masas y el único pico grande se encuentra a $m/z = 30$. A continuación se representa el espectro de IR. El espectro de RMN sólo presenta tres singuletes: uno de área 9 a $\delta = 0.9$ ppm, otro de área 2 a $\delta = 1.0$ ppm y otro de área 2 a $\delta = 2.4$ ppm. El singulete a $\delta = 1.0$ ppm desaparece cuando se agita con D_2O. Determine la estructura del compuesto e indique la fragmentación favorable que da lugar al ión a $m/z = 30$.

[4] *Nota de los traductores:* la DEA (*Drug Enforcement Administration*) es el Departamento para la lucha contra la droga en EE.UU.



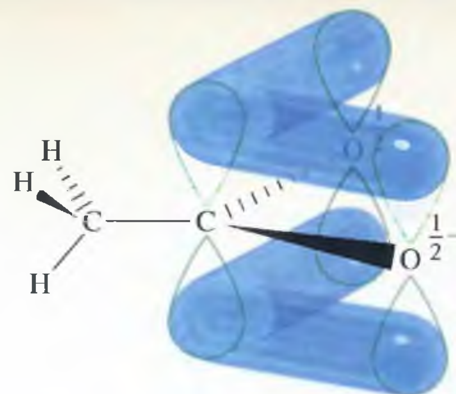
***19.59** Un compuesto de fórmula $C_{11}H_{16}N_2$ presenta los espectros de IR, ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN que se representan a continuación. El pico de RMN de protón a $\delta = 2.0$ ppm desaparece cuando se agita con D_2O. Proponga una estructura para este compuesto e indique la correspondencia que hay entre la estructura y las absorciones observadas.





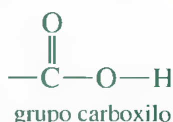
CAPÍTULO 20

Ácidos carboxílicos

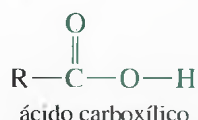


20.1 Introducción

La combinación de un grupo **carbonilo** y un grupo **hidroxilo** en el mismo átomo de carbono se denomina **grupo carboxilo**. Los compuestos que contienen el grupo carboxilo tienen carácter ácido y se denominan **ácidos carboxílicos**.



grupo carboxilo

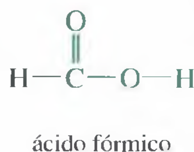


ácido carboxílico

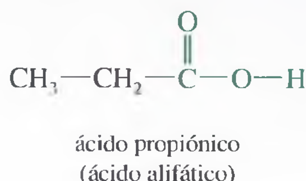


estructuras condensadas

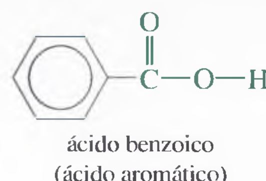
Los ácidos carboxílicos se clasifican de acuerdo con el sustituyente enlazado al grupo carboxilo. Un **ácido alifático** tiene un grupo alquilo enlazado al grupo carboxilo, mientras que un **ácido aromático** tiene un grupo arilo. El ácido más simple es el *ácido fórmico*, con un protón enlazado al grupo carboxilo. Los **ácidos grasos** son ácidos alifáticos de cadena larga, que se obtienen por hidrólisis de las grasas y los aceites (Sección 20.6).



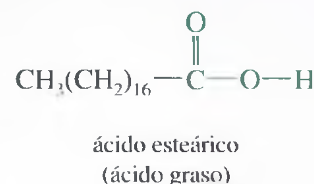
ácido fórmico



ácido propiónico
(ácido alifático)

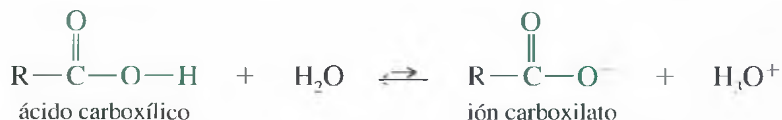


ácido benzoico
(ácido aromático)



ácido esteárico
(ácido graso)

Un ácido carboxílico cede protones mediante la ruptura heterolítica del enlace O—H para dar lugar a un protón y a un **ión carboxilato**. Los intervalos de acidez y los factores que afectan a la acidez de los ácidos carboxílicos se estudiarán en la Sección 20.4.



20.2 Nomenclatura de los ácidos carboxílicos

20.2A Nombres comunes

Hay varios ácidos carboxílicos que se conocen desde hace cientos de años; sus nombres comunes reflejan sus fuentes históricas. El *ácido fórmico* se extraía de las hormigas: *formica* en latín. El ácido acético se aislaba a partir del vinagre, denominado *acetum* («agrio») en latín. Al ácido propiónico se le consideraba el primer ácido graso y su nombre deriva del griego *protos pion* («primera grasa»). El ácido butírico se obtiene a partir de la oxidación del butiraldehído, el cual se encuentra en la mantequilla: *butyrum* en latín. Los ácidos

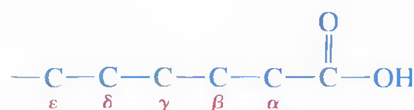
TABLA 20.1 Nombres y propiedades físicas de algunos ácidos carboxílicos

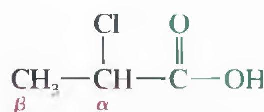
Nomenclatura IUPAC	Nombre común	Fórmula	pf (°C)	pe (°C)	Solubilidad (g/100 g H_2O)
metanoico[a]	fórmico	$HCOOH$	8	101	∞ (miscible)
etanoico[a]	acético	CH_3COOH	17	118	∞[b]
propanoico	propiónico	CH_3CH_2COOH	−21	141	∞
2-propenoico[a]	acrílico	$H_2C{=}CH{-}COOH$	14	141	∞
butanoico	butírico	$CH_3(CH_2)_2COOH$	−6	163	∞
2-metilpropanoico	isobutírico	$(CH_3)_2CHCOOH$	−46	155	23
trans-2-butenoico[a]	crotónico	$CH_3{-}CH{=}CH{-}COOH$	71	185	8.6
pentanoico	valérico	$CH_3(CH_2)_3COOH$	−34	186	3.7
3-metilbutanoico	isovalérico	$(CH_3)_2CHCH_2COOH$	−29	177	5
2,2-dimetilpropanoico	piválico	$(CH_3)_3C{-}COOH$	35	164	2.5
hexanoico	caproico	$CH_3(CH_2)_4COOH$	−4	206	1.0
octanoico	caprílico	$CH_3(CH_2)_6COOH$	16	240	0.7
decanoico	cáprico	$CH_3(CH_2)_8COOH$	31	269	0.2
dodecanoico	láurico	$CH_3(CH_2)_{10}COOH$	44		i[c]
tetradecanoico	mirístico	$CH_3(CH_2)_{12}COOH$	54		i
hexadecanoico	palmítico	$CH_3(CH_2)_{14}COOH$	63		i
octadecanoico	esteárico	$CH_3(CH_2)_{16}COOH$	72		i
(Z)-9-octadecenoico[a]	oleico	$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7COOH$	16		i
(Z,Z)-9,12-octadecenoico[a]	linoleico	$CH_3(CH_2)_4CH{=}CHCH_2CH{=}CH(CH_2)_7COOH$	−5		i
ciclohexanocarboxílico		c-$C_6H_{11}COOH$	31	233	0.2
benzoico	benzoico	$C_6H_5{-}COOH$	122	249	0.3
2-metilbenzoico	*o*-tóluico	*o*-$CH_3C_6H_4COOH$	106	259	0.1
3-metilbenzoico	*m*-tóluico	*m*-$CH_3C_6H_4COOH$	112	263	0.1
4-metilbenzoico	*p*-tóluico	*p*-$CH_3C_6H_4COOH$	180	275	0.03

[a] El nombre de la IUPAC se usa raramente.
[b] El símbolo ∞ significa que el compuesto es miscible con el agua en todas proporciones.
[c] i = insoluble.

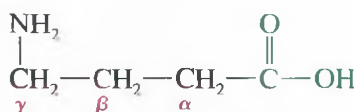
caproico, caprílico y cáprico se encuentran en las secreciones de la piel de las cabras: *caper* en latín. En la Tabla 20.1 están representados los nombres y las propiedades físicas de algunos ácidos carboxílicos.

En los nombres comunes, las posiciones de los sustituyentes se nombran utilizando letras griegas. La primera letra se le asigna al átomo de carbono *adyacente* al carbono carbonílico, carbono α. En los nombre comunes, a veces se utiliza el prefijo *iso-* para los ácidos que acaban con la agrupación $-CH(CH_3)_2$.

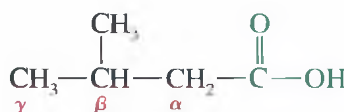




ácido α-cloropropiónico



ácido γ-aminobutírico

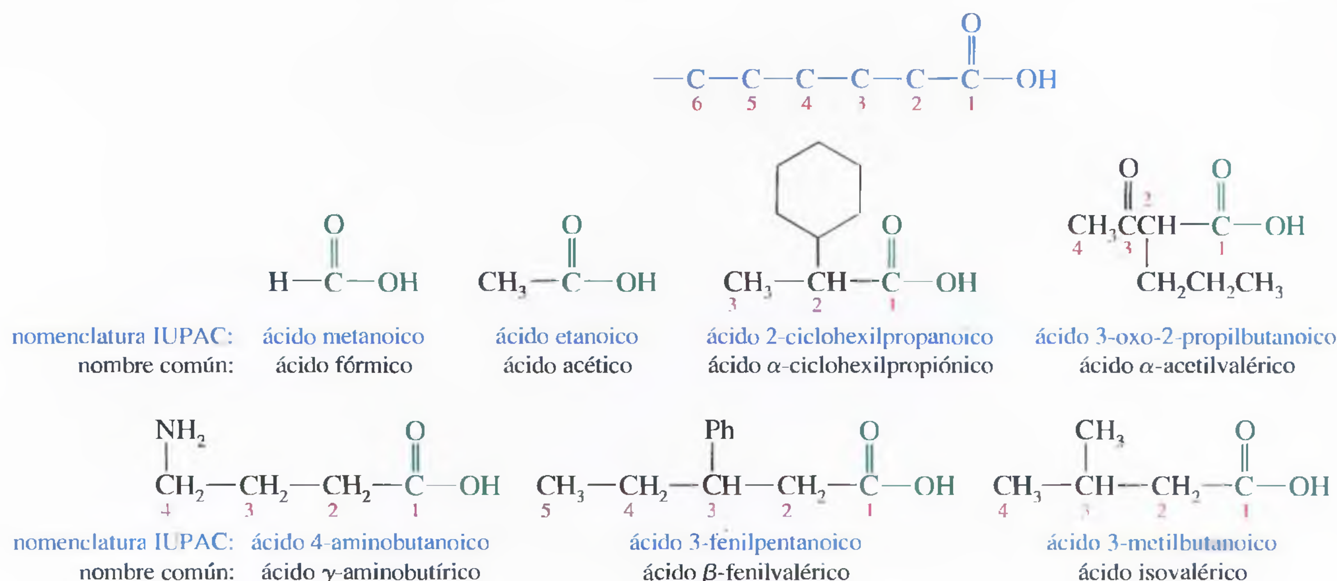


ácido isovalérico
(ácido β-metilbutírico)

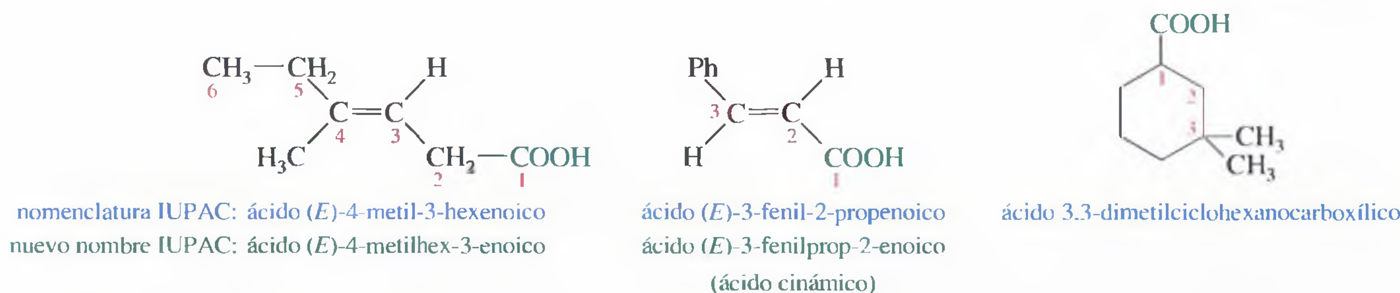
20.2B Nomenclatura IUPAC

En la nomenclatura IUPAC de los ácidos carboxílicos se utiliza el nombre del alcano que corresponde a la cadena continua de átomos de carbono más larga. Primero se dice la palabra *ácido* y se sustituye la terminación *-o* del alcano por *-oico*. Para asignar las posiciones a los sustituyentes, la cadena se numera *comenzando por el átomo de carbono*

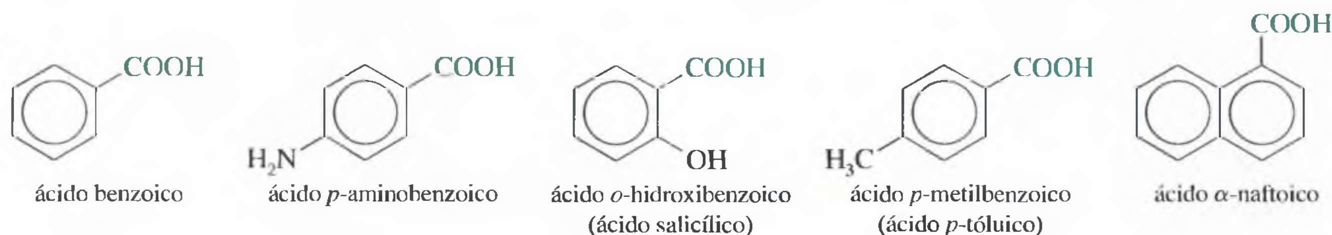
carboxílico. Para nombrar el compuesto, el grupo carboxilo tiene prioridad sobre cualquiera de los grupos funcionales que se han estudiado en los capítulos anteriores.



Los ácidos insaturados se nombran con la palabra *ácido* seguida del nombre del correspondiente alqueno, añadiéndole la terminación *-ico*. La cadena de carbonos se numera comenzado por el átomo de carbono carboxílico, y el doble enlace se localiza mediante el número más bajo que corresponda a uno de los dos carbonos. Se utilizan los términos estereoquímicos *Z* y *E* de la misma forma que se hace con otros alquenos. A los cicloalcanos con sustituyentes —COOH generalmente se les denomina *ácidos cicloalcano-carboxílicos*.



Los ácidos aromáticos de la forma Ar—COOH se nombran como derivados del *ácido benzoico*, Ph—COOH. Igual que en otros compuestos aromáticos, también se utilizan los prefijos *orto-*, *meta-* y *para-* para indicar las posiciones de los sustituyentes adicionales. Si en el anillo aromático hay más de dos sustituyentes, se utilizan números. Muchos ácidos aromáticos tienen nombres históricos que no tienen relación con sus estructuras.



ácido benzoico | ácido *p*-aminobenzoico | ácido *o*-hidroxibenzoico (ácido salicílico) | ácido *p*-metilbenzoico (ácido *p*-tóluico) | ácido α-naftoico

20.2C Nomenclatura de los ácidos dicarboxílicos

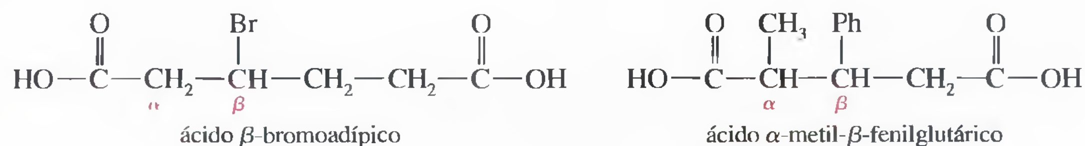
Nombres comunes de los ácidos dicarboxílicos Un **ácido dicarboxílico** (también denominado *diácido*) es un compuesto con dos grupos carboxilo. Los nombres comunes de los ácidos dicarboxílicos simples se utilizan con más frecuencia que los nombres

TABLA 20.2 Nombres y propiedades físicas de los ácidos dicarboxílicos

Nomenclatura IUPAC	Nombre común	Fórmula	pf (°C)	Solubilidad (g/100 g H_2O)
etanodioico	oxálico	HOOC—COOH	189	14
propanodioico	malónico	$HOOCCH_2COOH$	136	74
butanodioico	succínico	$HOOC(CH_2)_2COOH$	185	8
pentanodioico	glutárico	$HOOC(CH_2)_3COOH$	98	64
hexanodioico	adípico	$HOOC(CH_2)_4COOH$	151	2
heptanodioico	pimélico	$HOOC(CH_2)_5COOH$	106	5
(*Z*)-2-butenodioico	maleico	*cis*-HOOCCH═CHCOOH	130.5	79
(*E*)-2-butenodioico	fumárico	*trans*-HOOCCH═CHCOOH	302	0.7
benceno-1,2-dicarboxílico	ftálico	1,2-$C_6H_4(COOH)_2$	231	0.7
benceno-1,3-dicarboxílico	isoftálico	1,3-$C_6H_4(COOH)_2$	348	
benceno-1,4-dicarboxílico	tereftálico	1,4-$C_6H_4(COOH)_2$	300 sublima	0.002

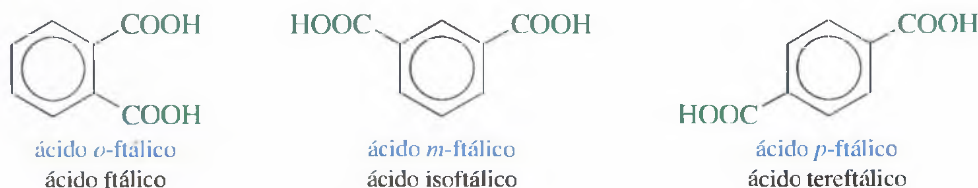
sistemáticos, como por ejemplo los ácidos: oxálico, malónico, succínico, glutárico, adípico y pimélico. En la Tabla 20.2 se incluyen los nombres y propiedades físicas de algunos ácidos dicarboxílicos.

Para los nombres comunes de los ácidos carboxílicos sustituidos se utilizan letras griegas, comenzando a partir del átomo de carbono adyacente al grupo carbonilo que está más próximo a los sustituyentes.



ácido β-bromoadípico ácido α-metil-β-fenilglutárico

Los compuestos bencenoides con dos grupos carbonilo se denominan **ácidos ftálicos**. El *ácido ftálico* propiamente dicho es el isómero *orto*. Al isómero *meta* se le denomina *ácido isoftálico* y al isómero *para* se le denomina *ácido tereftálico*.

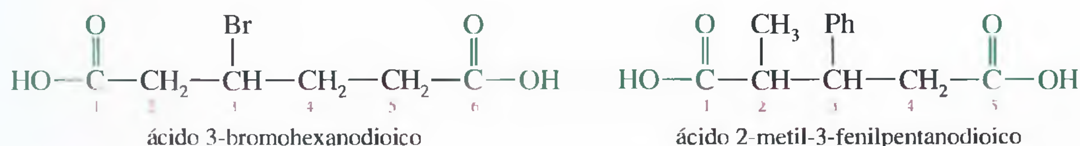


ácido *o*-ftálico
ácido ftálico

ácido *m*-ftálico
ácido isoftálico

ácido *p*-ftálico
ácido tereftálico

Nomenclatura IUPAC de los ácidos dicarboxílicos En el caso de los ácidos dicarboxílicos alifáticos el sufijo que se añade es *-dioico* al nombre del alcano correspondiente. En las cadenas abiertas, el nombre del alcano que se elige como cadena principal es el de la cadena continua más larga que contiene los dos grupos carboxílico. La cadena se numera comenzando por el átomo de carbono carboxílico que está más próximo a los sustituyentes; estos números se utilizan para dar las posiciones de los sustituyentes.



ácido 3-bromohexanodioico ácido 2-metil-3-fenilpentanodioico

Para nombrar los ácidos dicarboxílicos cíclicos se trata a los grupos carboxilo como si fuesen sustituyentes de la estructura cíclica.



ácido (*E*)-1,3-ciclopentanodicarboxílico   ácido 1,3-bencenodicarboxílico

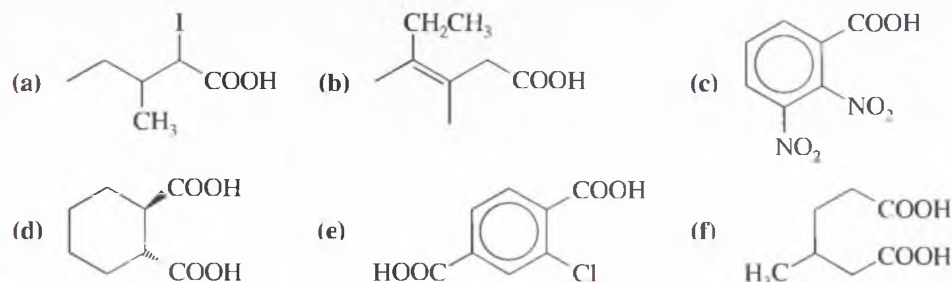
PROBLEMA 20.1

Represente las estructuras de los siguientes ácidos carboxílicos:

(a) ácido α-metilbutírico
(b) ácido 2-bromobutanoico
(c) ácido 4-aminopentanoico
(d) ácido (*Z*)-4-fenil-2-butenoico
(e) ácido (*E*)-2-metilciclohexanocarboxílico
(f) ácido 2,3-dimetilfumárico
(g) ácido *m*-clorobenzoico
(h) ácido 3-metilftálico
(i) ácido β-aminoadípico
(j) ácido 3-cloroheptanodioico

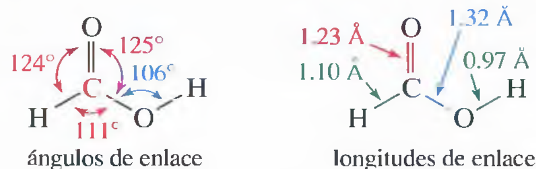
PROBLEMA 20.2

Nombre los siguientes ácidos carboxílicos (en el caso de que sea posible, diga el nombre común y el sistemático).



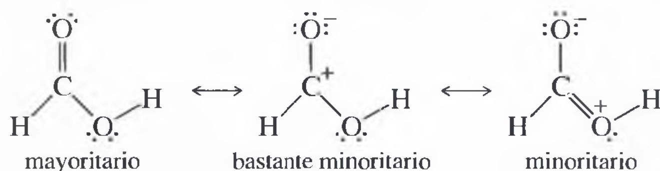
20.3 Estructura y propiedades físicas de los ácidos carboxílicos

Estructura del grupo carboxilo A continuación se representa la estructura más estable del ácido fórmico. La molécula es prácticamente plana. El átomo de carbono carbonílico tiene hibridación sp^2, con ángulos de enlace prácticamente trigonales. El enlace O—H también se encuentra en este plano, eclipsado con el enlace C=O.

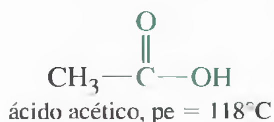


ángulos de enlace   longitudes de enlace

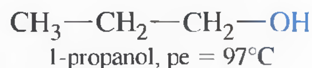
Es sorprendente que la conformación eclipsada sea la más estable. Parece ser que uno de los pares de electrones no compartidos del átomo de oxígeno del grupo hidroxilo está deslocalizado en el sistema electrofílico pi del grupo carbonilo. Para representar esta deslocalización se pueden dibujar las siguientes formas de resonancia:


mayoritario   bastante minoritario   minoritario

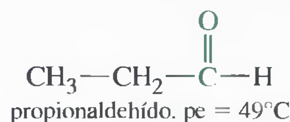
Puntos de ebullición Los puntos de ebullición de los ácidos carboxílicos son más altos que los de los alcoholes, cetonas o aldehídos de masas moleculares similares; por ejemplo, el ácido acético (M = 60) tiene un punto de ebullición de 118°C, el 1-propanol (M = 60) de 97°C y el propionaldehído (M = 58) de 49°C.



ácido acético, pe = 118°C

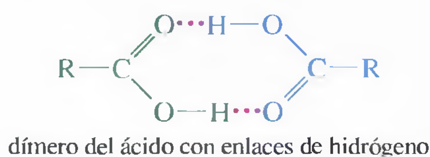


1-propanol, pe = 97°C



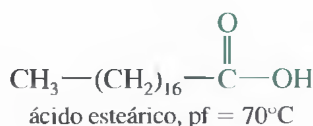
propionaldehído, pe = 49°C

Que los puntos de ebullición de los ácidos carboxílicos sean más altos se debe a que se forma un dímero, con enlace de hidrógeno, estable. El dímero contiene un anillo de ocho miembros con dos enlaces de hidrógeno.

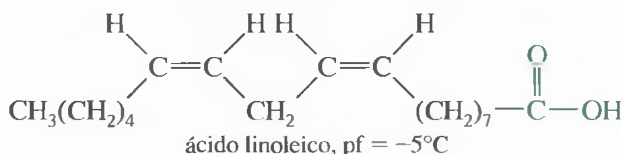


dímero del ácido con enlaces de hidrógeno

Puntos de fusión En la Tabla 20.1 aparecen los puntos de fusión de algunos ácidos carboxílicos. Los ácidos que contienen más de ocho átomos de carbono generalmente son sólidos, a menos que contengan dobles enlaces. La presencia de dobles enlaces (especialmente los enlaces de configuración *Z*) en una cadena larga impide la formación de retículos cristalinos compactos, lo que hace que el punto de fusión sea más bajo; por ejemplo, el ácido esteárico (ácido octadecanoico) y el ácido linoleico (ácido (*Z*,*Z*)-9,12-octadecadienoico) tienen 18 átomos de carbono, pero el ácido esteárico funde a 70°C y el ácido linoleico a −5°C.



ácido esteárico, pf = 70°C



ácido linoleico, pf = −5°C

Los puntos de fusión de los ácidos dicarboxílicos (Tabla 20.2) son relativamente altos. Con dos grupos carboxilo por molécula, las fuerzas de enlace de hidrógeno son particularmente fuertes en los diácidos: se requiere una temperatura alta para romper el retículo de los enlaces de hidrógeno del cristal y fundir el diácido.

Solubilidades Los ácidos carboxílicos forman enlaces de hidrógeno con el agua; los ácidos carboxílicos de masa molecular pequeña (hasta cuatro átomos de carbono) son miscibles en agua. A medida que la longitud de la cadena del hidrocarburo aumenta, la solubilidad en agua disminuye, de forma que los ácidos con más de 10 átomos de carbono son insolubles en agua. En las Tablas 20.1 y 20.2 aparecen las solubilidades en agua de algunos ácidos carboxílicos sencillos y diácidos.

Los ácidos carboxílicos son muy solubles en los alcoholes, ya que forman enlaces de hidrógeno con ellos. Además, los alcoholes son menos polares que el agua, por lo que los ácidos de cadena más larga son más solubles en los alcoholes que en agua. La mayoría de los ácidos carboxílicos son bastante solubles en disolventes relativamente no polares, como el cloroformo, ya que el ácido continúa existiendo en su forma dimérica en el disolvente no polar, es decir, los enlaces de hidrógeno del dímero cíclico siguen existiendo cuando el ácido se disuelve en un disolvente no polar.

20.4 Acidez de los ácidos carboxílicos

20.4A Medida de la acidez

Un ácido carboxílico se puede disociar en agua para dar lugar a un protón y a un ión carboxilato. A la constante de equilibrio de esta reacción, K_a, se le denomina *constante de disociación ácida*. El pK_a es el logaritmo cambiado de signo de la K_a. Para indicar la acidez relativa de los distintos ácidos generalmente se utiliza el pK_a (Tabla 20.3).



$$K_a = \frac{[R{-}CO_2^-][H_3O^+]}{[R{-}CO_2H]}$$

$$pK_a = -\log_{10} K_a$$

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

En una solución acuosa, un ácido se disociará si el pH es mayor (más básico) que el pK_a del ácido y se encontrará prácticamente sin disociar si el pH es inferior (más ácido) al pK_a del ácido.

En los ácidos carboxílicos simples, los valores de pK_a están alrededor de 5 ($K = 10^{-5}$). Por ejemplo, el pK_a del ácido acético es de 4.74 ($K_a = 1.8 \times 10^{-5}$). A pesar de que los ácidos carboxílicos no son tan fuertes como la mayoría de los ácidos minerales, son mucho más ácidos que los grupos funcionales ya estudiados. Por ejemplo, los alcoholes tienen valores de pK_a comprendidos entre 16 y 18. El ácido acético (pK_a = 4.74) es aproximadamente 10^{11} veces más ácido que el alcohol con mayor carácter ácido; de hecho, el ácido acético concentrado produce quemaduras características de los ácidos cuando se pone en contacto con la piel.

Tanto la disociación de un ácido como la de un alcohol implica la ruptura del enlace O—H, pero la disociación de un ácido carboxílico da lugar a un ión carboxilato con la carga negativa estabilizada por resonancia y repartida por igual entre los *dos* átomos de

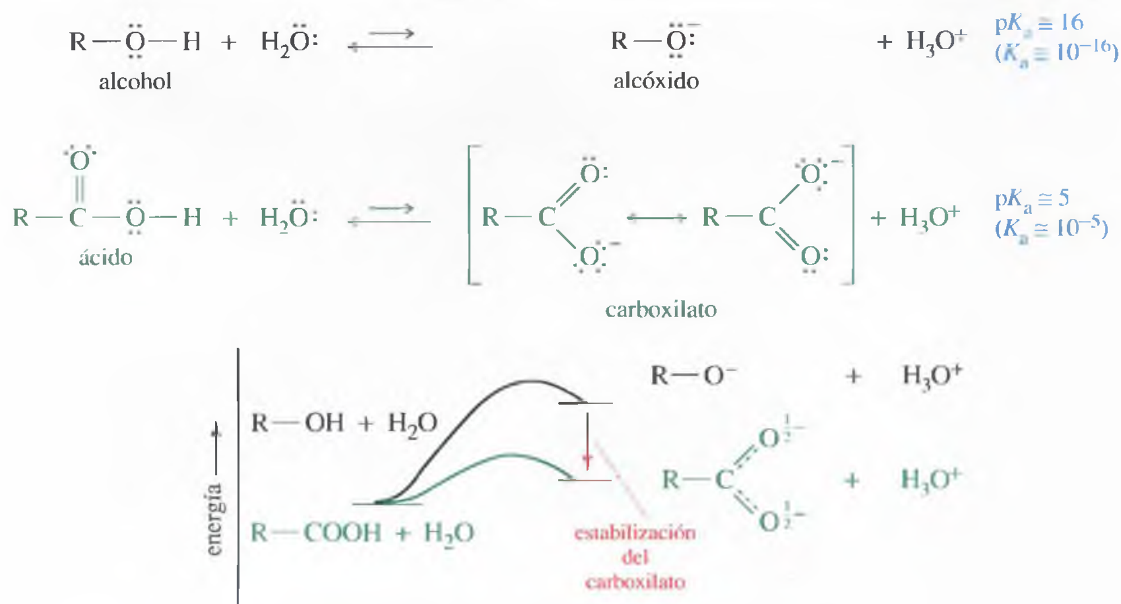
TABLA 20.3 Valores de K_a y pK_a de ácidos carboxílicos y dicarboxílicos

Ácidos carboxílicos simples

Fórmula	Nombre	K_a (a 25°C)	pK_a
HCOOH	ácido metanoico	1.77×10^{-4}	3.75
CH_3COOH	ácido etanoico	1.76×10^{-5}	4.74
CH_3CH_2COOH	ácido propanoico	1.34×10^{-5}	4.87
$CH_3(CH_2)_2COOH$	ácido butanoico	1.54×10^{-5}	4.82
$CH_3(CH_2)_3COOH$	ácido pentanoico	1.52×10^{-5}	4.81
$CH_3(CH_2)_4COOH$	ácido hexanoico	1.31×10^{-5}	4.88
$CH_3(CH_2)_6COOH$	ácido octanoico	1.28×10^{-5}	4.89
$CH_3(CH_2)_8COOH$	ácido decanoico	1.43×10^{-5}	4.84
C_6H_5COOH	ácido benzoico	6.46×10^{-5}	4.19
p-$CH_3C_6H_4COOH$	ácido *p*-tóluico	4.33×10^{-5}	4.36
p-ClC_6H_4COOH	ácido *p*-clorobenceno	1.04×10^{-4}	3.98
p-$NO_2C_6H_4COOH$	ácido *p*-nitrobenzoico	3.93×10^{-4}	3.41

Ácidos dicarboxílicos

Fórmula	Nombre	K_{a1}	pK_{a1}	K_{a2}	pK_{a2}
HOOC—COOH	oxálico	5.4×10^{-2}	1.27	5.2×10^{-5}	4.28
$HOOCCH_2COOH$	malónico	1.4×10^{-3}	2.85	2.0×10^{-6}	5.70
$HOOC(CH_2)_2COOH$	succínico	6.4×10^{-5}	4.19	2.3×10^{-6}	5.64
$HOOC(CH_2)_3COOH$	glutárico	4.5×10^{-5}	4.35	3.8×10^{-6}	5.42
$HOOC(CH_2)_4COOH$	adípico	3.7×10^{-5}	4.43	3.9×10^{-6}	5.41
cis-HOOCCH=CHCOOH	maleico	1.0×10^{-2}	2.00	5.5×10^{-7}	6.26
trans-HOOCCH=CHCOOH	fumárico	9.6×10^{-4}	3.02	4.1×10^{-5}	4.39
1,2-$C_6H_4(COOH)_2$	ftálico	1.1×10^{-3}	2.96	4.0×10^{-6}	5.40
1,3-$C_6H_4(COOH)_2$	isoftálico	2.4×10^{-4}	3.62	2.5×10^{-5}	4.60
1,4-$C_6H_4(COOH)_2$	tereftálico	2.9×10^{-4}	3.54	3.5×10^{-5}	4.46

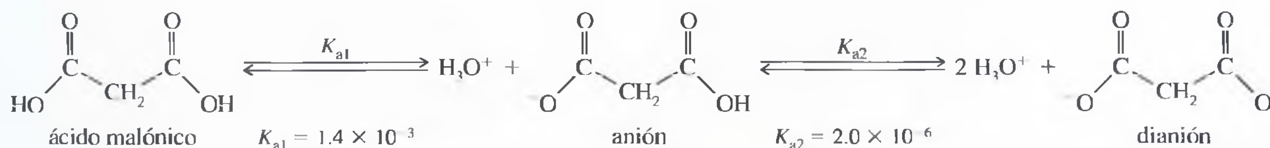


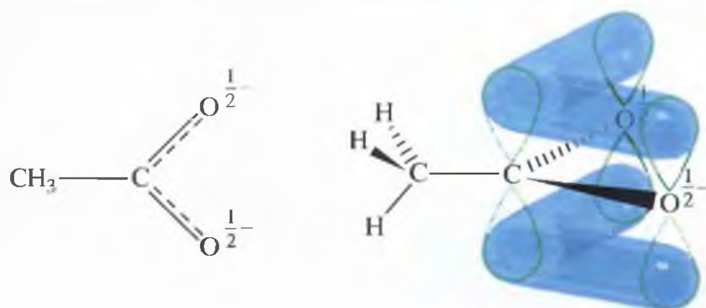
▲ **Figura 20.1**
Los ácidos carboxílicos tienen mayor carácter ácido que los alcoholes debido a que los iones carboxilato son más estables que los iones alcóxido.

oxígeno, comparada con el oxígeno del ión alcóxido (Figura 20.1). La deslocalización de la carga hace que el ión carboxilato sea más estable que el ión alcóxido, por lo tanto, la disociación de un ácido carboxílico a ión carboxilato es menos endotérmica que la disociación de un alcohol a ión alcóxido.

El ión carboxilato se puede visualizar como un híbrido de resonancia (Figura 20.1) o como un sistema conjugado de tres orbitales *p* que contienen cuatro electrones. El átomo de carbono y los dos átomos de oxígeno tienen hibridación sp^2 y cada uno de ellos tiene un orbital *p* sin hibridar. El solapamiento de estos tres orbitales *p* da lugar a un orbital molecular π de tres centros. Hay la mitad de enlace π entre el átomo de carbono y cada uno de los átomos de oxígeno, y la mitad de carga negativa en cada átomo de oxígeno (Figura 20.2).

En la Tabla 20.3 se dan los valores de pK_a de varios ácidos dicarboxílicos y de ácidos carboxílicos sencillos. Los diácidos tienen dos constantes de disociación: K_{a1} para la primera disociación y K_{a2} para la segunda disociación, que da lugar a un dianión. El segundo





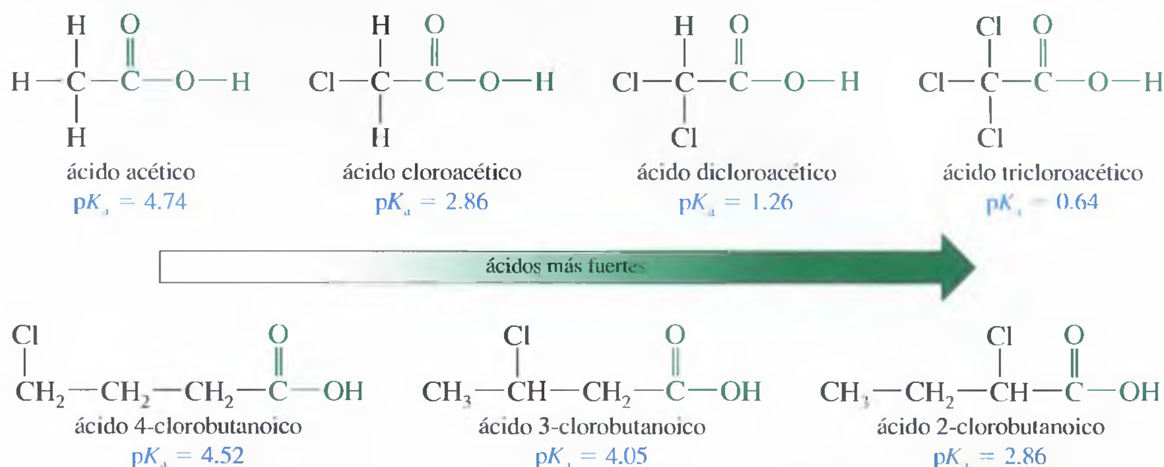
◀ **Figura 20.2**
Estructura del ión acetato. Cada enlace C—O tiene un orden de enlace de $\frac{3}{2}$ (un enlace σ y la mitad de un enlace π). Cada átomo de oxígeno tiene la mitad de la carga negativa.

grupo carboxílico siempre tiene menos carácter ácido que el primero ($K_{a2} \ll K_{a1}$), ya que se necesita una energía adicional para obtener una segunda carga negativa próxima a la primera, por lo que habrá una repulsión entre ambas.

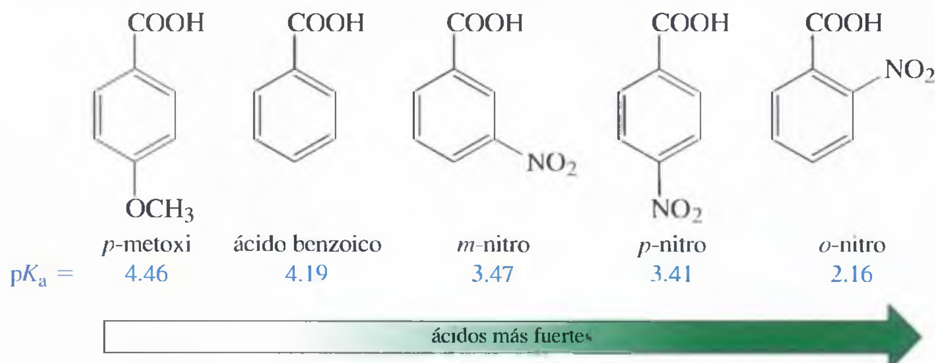
20.4B Efectos de los sustituyentes en la acidez

Un sustituyente que estabilice al ión carboxilato cargado negativamente hace que se incremente la disociación, lo que da lugar a un ácido más fuerte. Los átomos electronegativos incrementan la fuerza de un ácido de la forma mencionada anteriormente. Este efecto inductivo puede ser bastante grande si hay varios grupos sustractores de electrones en el átomo de carbono α. Por ejemplo, el ácido cloroacético ($ClCH_2$—COOH) tiene un pK_a de 2.86, lo que indica que es más fuerte que el ácido acético (pK_a = 4.74); el ácido dicloroacético (Cl_2CH—COOH) aún es más fuerte, con un pK_a de 1.26; el ácido tricloroacético (Cl_3C—COOH) tiene un pK_a de 0.64, comparable a la fuerza de algunos ácidos minerales.

La magnitud del efecto de los sustituyentes depende de su distancia al grupo carbonilo. Los sustituyentes en los átomos de carbono α son los más efectivos para incrementar la fuerza de los ácidos. Cuanto más distantes estén los sustituyentes, los efectos sobre la acidez más disminuirán, por lo que los efectos inductivos decrecen rápidamente al aumentar la distancia.



Los ácidos benzoicos sustituidos muestran tendencias similares respecto a la acidez; es decir, los grupos sustractores de electrones incrementan la fuerza de los ácidos y los grupos donantes de electrones la disminuyen. Estos efectos son más fuertes en el caso de sustituyentes en posición *orto* y *para*. En los ejemplos que se representan a continuación, se puede observar cómo un sustituyente nitro (sustractor de electrones) incrementa la fuerza del ácido, mientras que un sustituyente metoxilo (donante de electrones) disminuye la fuerza del ácido. El grupo nitro tiene un mayor efecto en la posición *orto* y *para* que en la posición *meta*.

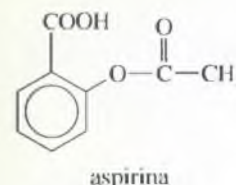


En la Tabla 20.4 se enumeran los valores de K_a y pK_a de algunos ácidos carboxílicos sustituidos, mostrando cómo los grupos sustractores de electrones incrementan la fuerza de un ácido.

TABLA 20.4 Valores de K_a y pK_a de ácidos carboxílicos sustituidos

Ácido	K_a	pK_a	
F_3CCOOH	5.9×10^{-1}	0.23	ácidos más fuertes ↑
Cl_3CCOOH	2.3×10^{-1}	0.64	
$Cl_2CHCOOH$	5.5×10^{-2}	1.26	
$O_2N—CH_2COOH$	2.1×10^{-2}	1.68	
$NCCH_2COOH$	3.4×10^{-3}	2.46	
FCH_2COOH	2.6×10^{-3}	2.59	
$ClCH_2COOH$	1.4×10^{-3}	2.86	
$CH_3CH_2CHClCOOH$	1.4×10^{-3}	2.86	
$BrCH_2COOH$	1.3×10^{-3}	2.90	
ICH_2COOH	6.7×10^{-4}	3.18	
$HC\equiv CCH_2COOH$	4.8×10^{-4}	3.32	
CH_3OCH_2COOH	2.9×10^{-4}	3.54	
$HOCH_2COOH$	1.5×10^{-4}	3.83	
$CH_3CHClCH_2COOH$	8.9×10^{-5}	4.05	
$C_6H_5CH_2COOH$	4.9×10^{-5}	4.31	
$CH_2=CHCH_2COOH$	4.5×10^{-5}	4.35	
$ClCH_2CH_2CH_2COOH$	3.0×10^{-5}	4.52	
CH_3COOH	1.8×10^{-5}	4.74	
$CH_3CH_2CH_2COOH$	1.5×10^{-5}	4.82	
CH_3CH_2COOH	1.3×10^{-5}	4.87	

La absorción de muchos fármacos que se administran oralmente y que contienen grupos ácidos carboxílicos depende de sus valores de pK_a; por ejemplo, la aspirina, que es un ácido, se absorbe fácilmente en el estómago, en el que hay un medio ácido, y pasa rápidamente a través de las membranas a la sangre.



aspirina

PROBLEMA 20.3

Coloque los compuestos de cada apartado por orden creciente de acidez.

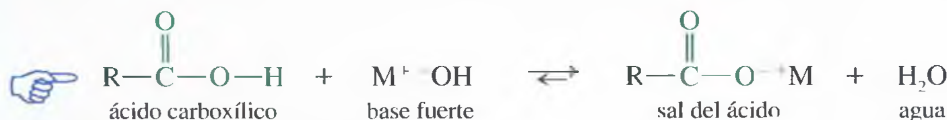
(a) CH_3CH_2COOH $CH_3CHBrCOOH$ CH_3CBr_2COOH

(b) $CH_3CH_2CH_2CHBrCOOH$ $CH_3CH_2CHBrCH_2COOH$ $CH_3CHBrCH_2CH_2COOH$

(c) $CH_3CH(NO_2)COOH$ $CH_3CH(Cl)COOH$ CH_3CH_2COOH $CH_3CH(C\equiv N)COOH$

20.5 Sales de ácidos carboxílicos

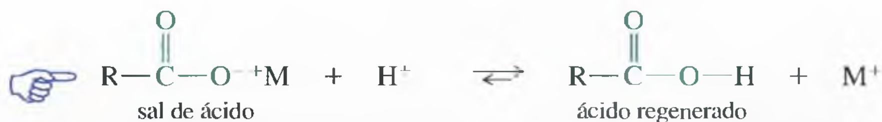
Una base fuerte puede desprotonar completamente a un ácido carboxílico. Los productos que se obtienen son el ión carboxilato, el catión procedente de la base y agua. La combinación de un ión carboxilato y un catión es una **sal de un ácido carboxílico**.



Por ejemplo, el hidróxido de sodio desprotona al ácido acético para formar acetato de sodio, sal sódica del ácido acético.



Como los ácidos minerales son más fuertes que los ácidos carboxílicos, la adición de un ácido mineral vuelve a transformar la sal del ácido carboxílico en el ácido carboxílico original.



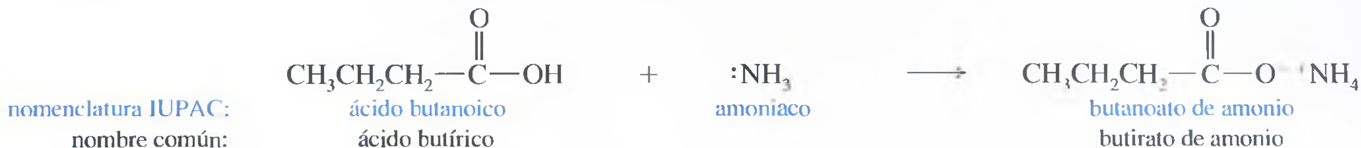
Ejemplo



Las sales de los ácidos carboxílicos tienen propiedades muy diferentes a las de los ácidos, incluyendo su mayor solubilidad en agua y que son menos olorosas. Como los ácidos y sus sales son fácilmente interconvertibles, las sales se utilizan como derivados muy útiles de los ácidos carboxílicos.

Nomenclatura de las sales de los ácidos carboxílicos Las sales de los ácidos carboxílicos se nombran añadiendo al nombre del ión carboxilato (que resulta de sustituir la terminación *-ico* del ácido por *-ato*), el nombre del catión. Los ejemplos anteriores indican que el hidróxido de sodio reacciona con el ácido acético y se obtiene acetato de sodio. Los siguientes ejemplos muestran la formación y la nomenclatura de otras sales:

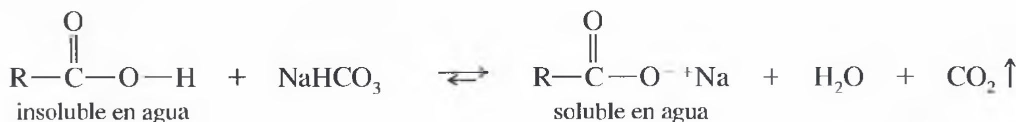


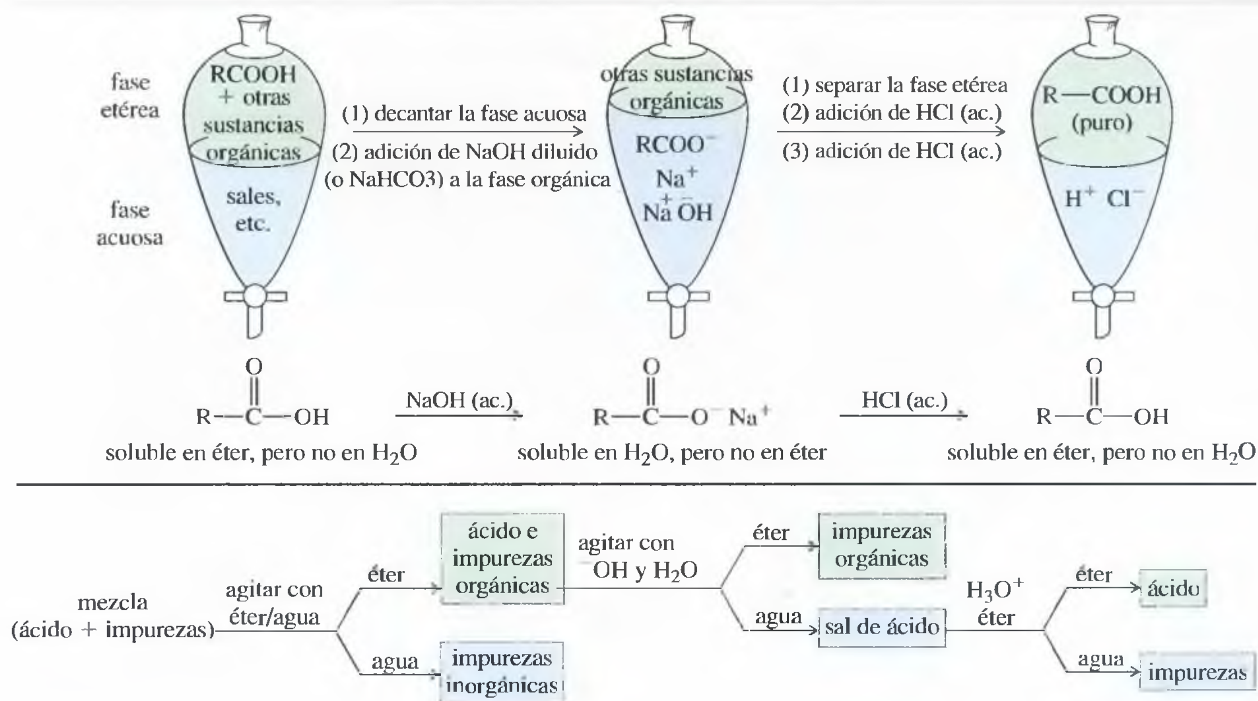


Propiedades de las sales de ácido De la misma forma que las sales de las aminas (Sección 19.7), las sales de los ácidos carboxílicos son sólidas y prácticamente inodoras. Generalmente funden a temperaturas altas y con frecuencia se descomponen antes de alcanzar el punto de fusión. Las sales carboxilato de los iones alcalinos (Li^+, Na^+, K^+) y del ión amonio (NH_4^+) generalmente son solubles en agua pero relativamente insolubles en disolventes orgánicos no polares. El *jabón*, sal de sodio de ácidos grasos de cadena larga, es un ejemplo característico de sales de los ácidos carboxílicos (Capítulo 25). Las sales de la mayoría de los otros iones metálicos son insolubles en agua; por ejemplo, cuando se utiliza jabón en agua «dura» (agua que contiene iones calcio, magnesio o hierro), los carboxilatos insolubles precipitan, dando lugar a un material insoluble espumoso denominado «espuma de agua dura».



La formación de la sal se puede utilizar para identificar y purificar ácidos. Los ácidos carboxílicos se pueden desprotonar con una base débil como el hidrogenocarbonato de sodio, dando lugar a la sal sódica del ácido, dióxido de carbono y agua. Si se tiene un compuesto desconocido que es insoluble en agua, pero se disuelve en una disolución de hidrogenocarbonato de sodio liberando burbujas de dióxido de carbono, es muy probable que se trate de un ácido carboxílico.

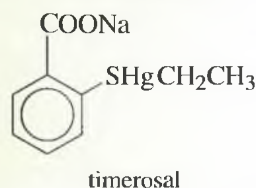




▲ Figura 20.3
Las propiedades de solubilidad de los ácidos y sus sales se pueden utilizar para separar impurezas que no sean ácidas. Un ácido carboxílico es más soluble en la fase orgánica, pero sus sales son más solubles en fase acuosa. Las extracciones ácido-base pueden mover el ácido de la fase etérea a la fase acuosa y retornarlo a la fase etérea, separando de esta forma las impurezas.

Algunos métodos de purificación utilizan las diferentes solubilidades de los ácidos y de sus sales. Las impurezas que no son ácidas (o débilmente ácidas) se pueden separar de un ácido carboxílico mediante extracciones ácido-base (Figura 20.3). Primero se disuelve el ácido en un disolvente orgánico, como por ejemplo éter, y se agita con agua. El ácido permanece en la fase orgánica mientras que las impurezas solubles en agua se irán a la fase acuosa. A continuación el ácido se extrae con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, formando una sal que es soluble en la fase acuosa. Las impurezas que no son ácidas (y las débilmente ácidas como los fenoles) permanecen en la fase etérea. Se separan las fases por decantación y la acidificación de la fase acuosa hace que se regenere el ácido, que es insoluble en agua, por lo que se disuelve en el éter. La separación de la fase etérea por decantación, seguida de la evaporación del éter, permite obtener el ácido purificado.

El timerosal se ha utilizado como antiséptico tópico durante muchos años. Sus efectos antimicrobianos son debidos en gran parte a la toxicidad del átomo de mercurio que está enlazado y estabilizado por el grupo tiol del ácido *orto*-mercaptobenzoico. El grupo carboxilato de sodio se utiliza para incrementar la solubilidad de este compuesto mercuriado en agua. El timerosal también se utiliza como conservante en algunas soluciones de lentes de contacto. La sensibilidad al timerosal y la preocupación por la exposición crónica al mercurio ha fomentado el desarrollo de antisépticos y soluciones de lentes de contacto que no contienen timerosal.



timerosal

PROBLEMA 20.4

Suponga que ha sintetizado ácido heptanoico a partir de 1-heptanol. El producto está contaminado con dicromato de sodio, ácido sulfúrico, 1-heptanol y posiblemente heptanal. Explique cómo purificaría el ácido heptanoico mediante extracciones ácido-base. Represente de forma gráfica, como en la Figura 20.3, la forma de separar las impurezas, indicando las fases en las que se encuentran.

PROBLEMA 20.5

Los fenoles son menos ácidos que los ácidos carboxílicos, con valores de pK_a del orden de 10. Los fenoles se pueden desprotonar (y por tanto son solubles) en soluciones de hidróxido de sodio pero no en soluciones de hidrogenocarbonato de sodio. Explique, mediante el procedimiento de extracción, cómo aislaría los tres componentes de una mezcla formada por *p*-cresol (*p*-metilfenol), ciclohexanona y ácido benzoico.

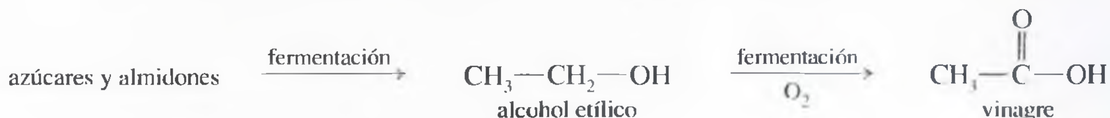
PROBLEMA 20.6

En la oxidación de un alcohol primario a aldehído también se suele obtener una cierta proporción del correspondiente ácido carboxílico. Suponga que ha utilizado PCC para oxidar 1-pentanol a pentanal.
(a) Explique cómo purificaría el pentanal mediante una extracción ácido-base.

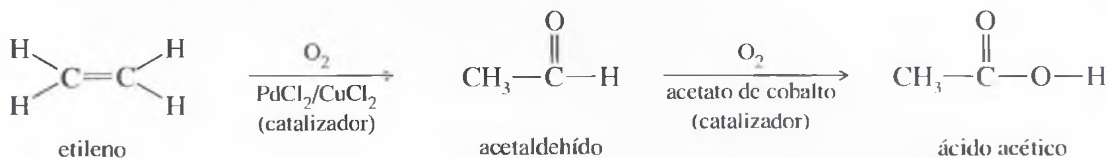
(b) ¿Qué impureza, de las que se esperan obtener, no se puede separar mediante una extracción ácido-base? ¿Cómo eliminaría esta impureza?

20.6 Fuentes comerciales de los ácidos carboxílicos

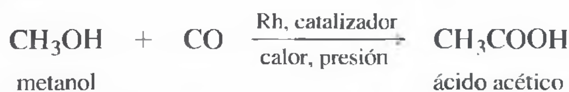
El ácido alifático comercial más importante es el ácido acético. El *vinagre* es una solución acuosa al 5% de ácido acético; se utiliza para cocinar y como agente conservante en alimentos preparados como las conservas en vinagre, el ketchup y salsas de ensalada. El vinagre se obtiene mediante la fermentación de azúcares y almidones. Un intermedio de esta fermentación es el alcohol etílico. Cuando las bebidas alcohólicas fermentadas, como el vino y la sidra, se exponen al aire, el alcohol se oxida a ácido acético, obteniéndose el «vinagre de vino» y el «vinagre de manzana», respectivamente.



El ácido acético también es un producto químico industrial. Se utiliza como disolvente, como sustancia de partida en síntesis y como catalizador en una gran variedad de reacciones: gran parte del ácido acético industrial se obtiene a partir del etileno, el cual mediante oxidación catalítica se transforma en acetaldehído que, a su vez, se transforma en ácido acético mediante otra oxidación catalítica.



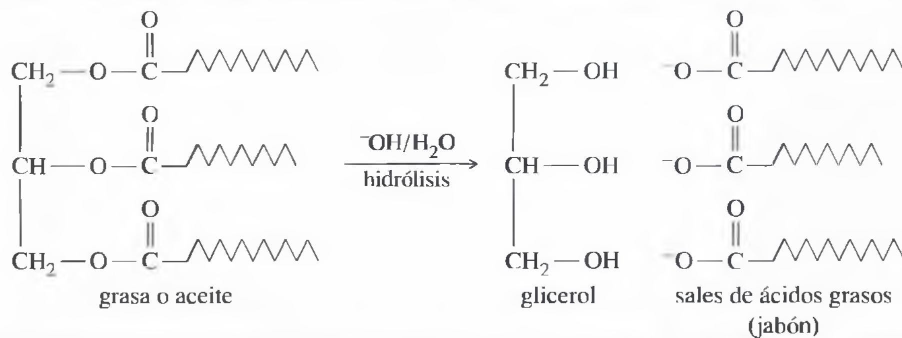
El metanol también se utiliza para la síntesis industrial de ácido acético. La reacción se produce haciendo reaccionar el metanol con monóxido de carbono, utilizando rodio como catalizador y altas presiones, por lo que esta reacción no es apropiada para la síntesis en el laboratorio.



La Figura 20.4 muestra la obtención de ácidos alifáticos de cadena larga a partir de la hidrólisis de grasas y aceites. Esta reacción se tratará en el Capítulo 25. Los **ácidos grasos** que se encuentran en las grasas y en los aceites generalmente son ácidos de cadena larga con un número de átomos de carbono par comprendido entre C_6 y C_{18}. Mediante la hidrólisis de la grasa animal se obtienen principalmente ácidos grasos saturados, mientras que si se parte de aceites vegetales se obtienen grandes cantidades de ácidos grasos insaturados, con uno o más dobles enlaces olefínicos.

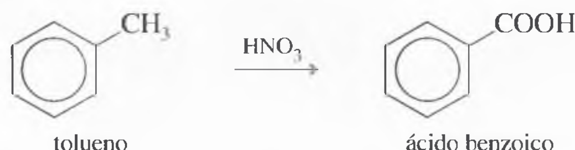
Las polillas, moscas y otros insectos con frecuencia utilizan ácidos grasos y derivados como feromonas para atraer a sus parejas. Hay gran interés en el desarrollo y la producción de estos compuestos como medida de control de las plagas de estos insectos.

Algunos ácidos carboxílicos aromáticos también son comercialmente importantes. El ácido benzoico se utiliza en medicamentos, conservantes de los alimentos y como

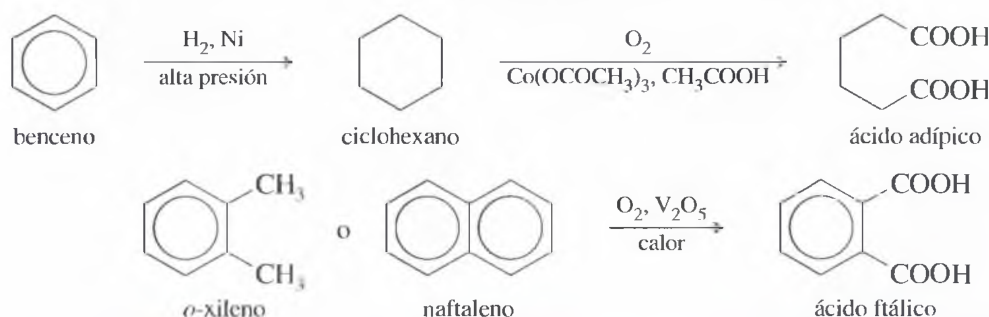


▶ **Figura 20.4**
La hidrólisis de una grasa o de un aceite da lugar a una mezcla de sales de ácidos grasos de cadena larga. Las grasas animales contienen principalmente ácidos grasos saturados, mientras que la mayoría de los aceites vegetales son poliinsaturados.

sustancia de partida en la síntesis industrial de gran cantidad de productos. El ácido benzoico se puede obtener por oxidación del tolueno con permanganato de potasio, ácido nítrico y otros oxidantes fuertes.



Dos diácidos comerciales importantes son el ácido adípico (ácido hexanodioico) y el ácido ftálico (1,2-bencenodicarboxílico). El ácido adípico se utiliza en la manufactura del Nylon 6,6 y el ácido ftálico en la obtención de poliésteres[1]. En la síntesis industrial del ácido adípico se utiliza benceno como sustancia de partida. El benceno se hidrogena a ciclohexano, cuya oxidación (utilizando como catalizador cobalto/ácido acético) da lugar a ácido adípico. El ácido ftálico se obtiene mediante la oxidación directa del naftaleno o del *o*-xileno utilizando un catalizador de pentóxido de vanadio.





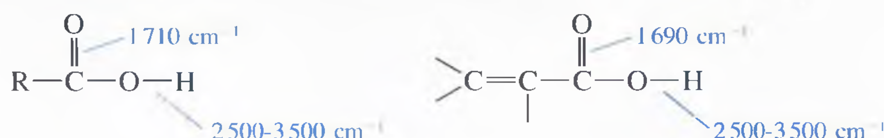
El escorpión de «cola de látigo» expulsa ácido acético pulverizado para repeler a los depredadores.

Se está estudiando la transformación microbiana del tolueno a ácido adípico, como proceso alternativo al ácido adípico. Si el proceso fuese económicamente factible, se produciría menos impacto medioambiental que mediante la síntesis química a partir del benceno.

20.7 Espectroscopía de los ácidos carboxílicos

20.7A Espectroscopía infrarroja

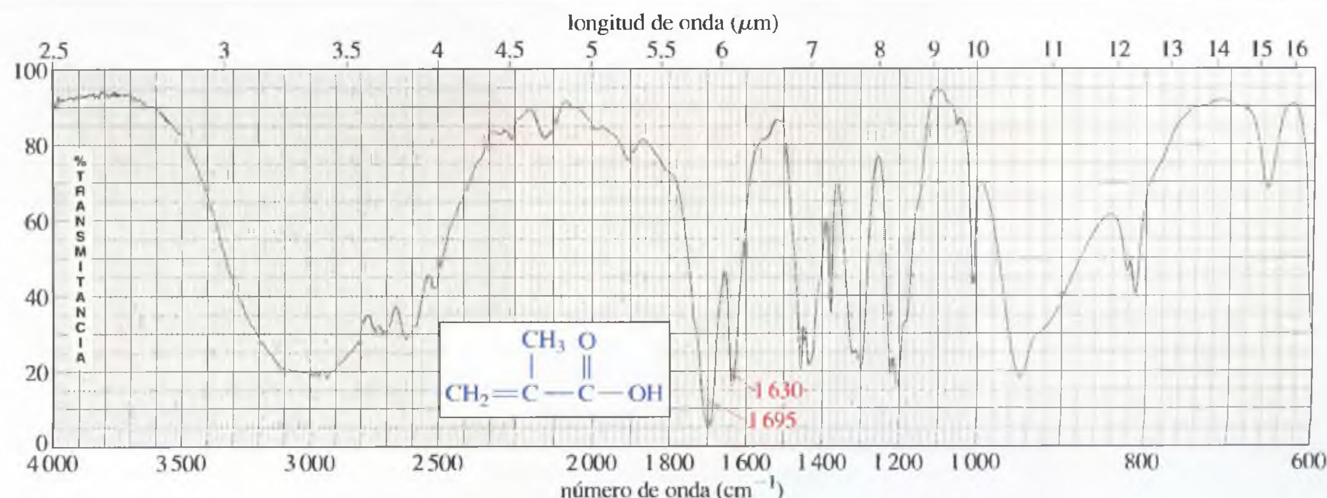
La característica más importante del espectro infrarrojo de un ácido carboxílico es la banda intensa de absorción del grupo carbonilo. En un ácido saturado, esta vibración se produce alrededor de 1 710 cm^{-1} que, con frecuencia, es amplia debido al enlace de hidrógeno en el que está implicado el grupo carbonilo. En los ácidos conjugados, la frecuencia de tensión del grupo carbonilo disminuye hasta aproximadamente 1 690 cm^{-1}.



La vibración de tensión O—H de un ácido carboxílico absorbe en una banda amplia entre 2 500-3 500 cm^{-1}. Este intervalo de frecuencia es menor que las frecuencias de tensión del grupo hidroxilo del agua y de los alcoholes, cuyos grupos O—H absorben en una banda centrada alrededor de 3 300 cm^{-1}. En el espectro de un ácido carboxílico, la banda ancha del grupo hidroxilo aparece justo por encima de la región de tensión C—H. Este solapamiento de absorciones da a la región de 3 000 cm^{-1} una apariencia característica debido a la anchura del pico correspondiente a la tensión O—H, superpuesto con los picos puntiagudos debidos a la tensión C—H.

En la Figura 20.5 se representa el espectro de IR del ácido 2-metilpropenoico (ácido metacrílico). Si se compara este espectro con el del ácido hexanoico (Figura 12.12, p. 507), se puede observar el desplazamiento en la posición de las absorciones del grupo carbonilo y que el ácido conjugado, insaturado, presenta una absorción de tensión C=C bastante fuerte alrededor de 1 630 cm^{-1}, justo a la derecha de la absorción del grupo carbonilo.

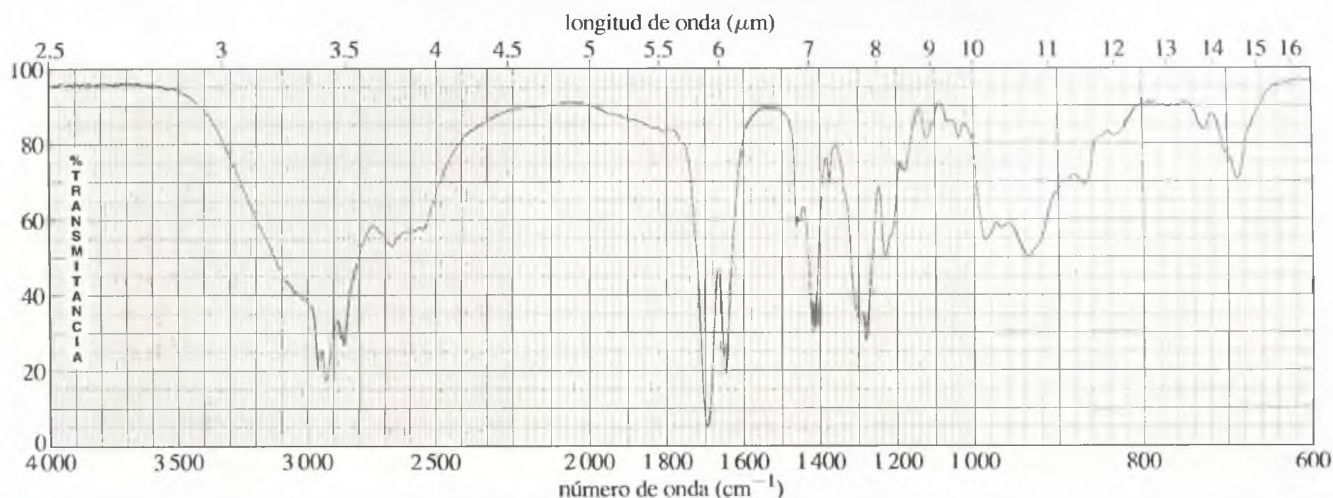
[1] *Nota de los traductores:* el ácido ftálico es precursor de plastificantes de gran consumo como el ftalato de dibutilo, de dioctilo o de bis(2-etil-hexilo), pero no habitualmente de poliésteres. En cambio el ácido tereftálico es el precursor de poliésteres y poliamidas de gran aplicación en la elaboración de fibras para la industria textil como, por ejemplo, el Tergal®, o de plásticos para envases de bebidas como el PET, poli(tereftalato de etileno).



▲ **Figura 20.5**
Espectro de IR del ácido 2-metilpropenoico.

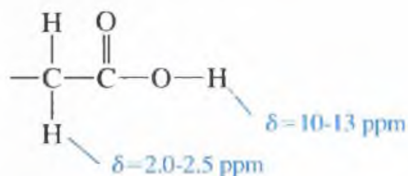
PROBLEMA 20.7

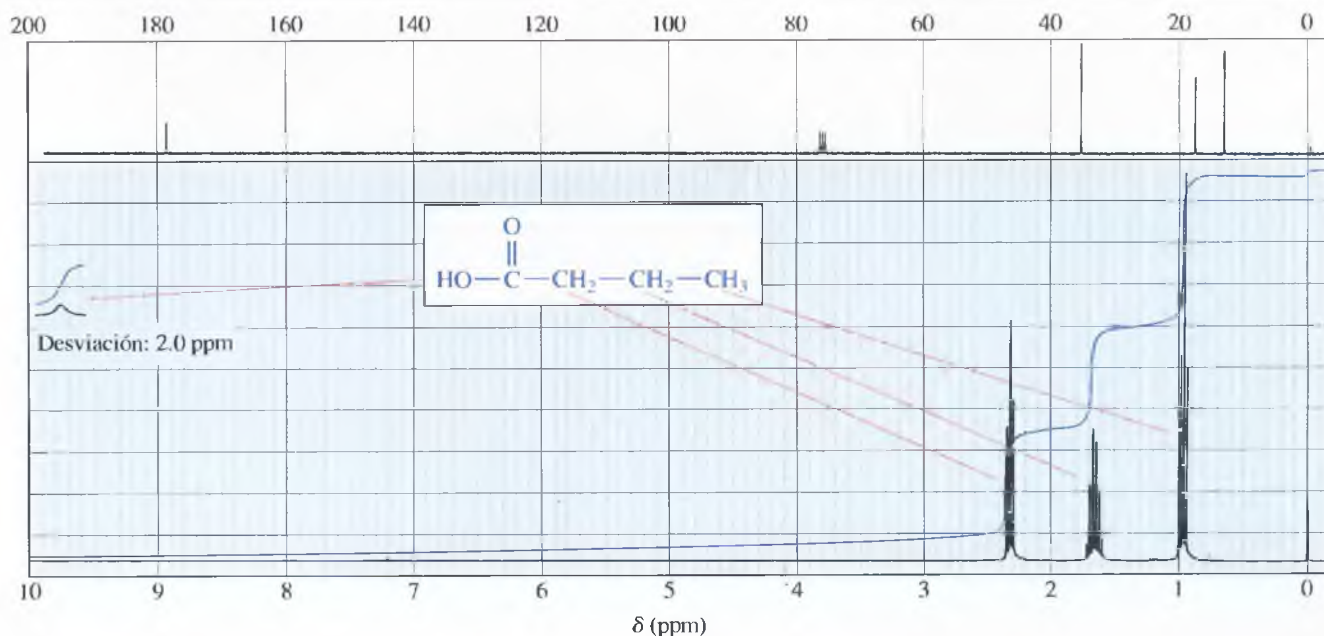
A continuación se representa el espectro de IR del ácido *(E)*-2-octenoico. Indique las características espectrales que permitan decir que se trata de un ácido carboxílico, y que se trata de un ácido insaturado y conjugado.



20.7B Espectroscopía de RMN

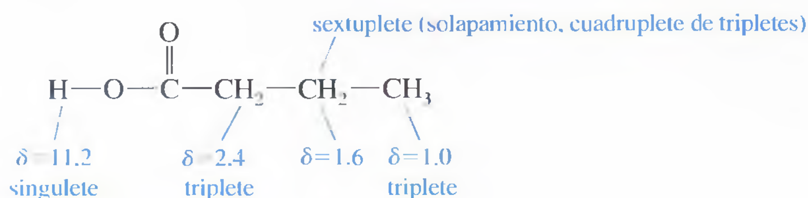
Los protones de los ácidos carboxílicos son los más desapantallados de todos los que se han visto hasta ahora, absorbiendo entre 10 y 13 ppm. Dependiendo del disolvente y de la concentración, los picos correspondientes a los protones ácidos pueden ser puntiagudos o anchos, pero siempre aparecen sin desdoblar debido al intercambio rápido que tiene lugar entre los protones ácidos de las diferentes moléculas.



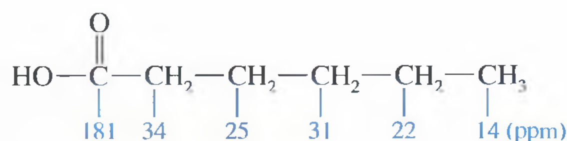


▲ **Figura 20.6**
Espectro de RMN de protón del ácido butanoico.

Los protones de los átomos de carbono en α absorben entre 2.0 y 2.5 ppm, aproximadamente en la misma posición que los protones de un átomo de carbono en alfa de una cetona o un aldehído. En la Figura 20.6 se representa el espectro de RMN de protón del ácido butanoico.

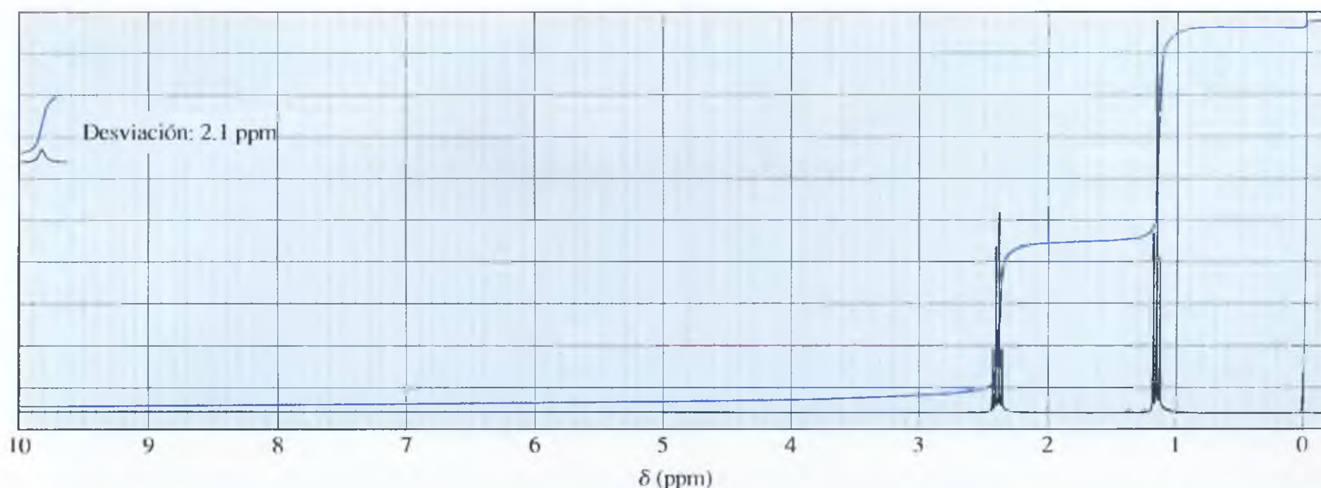


Los desplazamientos químicos de RMN de los carbonos de los ácidos carboxílicos son parecidos a los de las cetonas y los aldehídos. El átomo de carbono carbonílico absorbe alrededor de 180 ppm y el átomo de carbono en α absorbe entre 30 y 40 ppm. Los desplazamientos químicos de los átomos de carbono del ácido hexanoico son los siguientes:



PROBLEMA 20.8

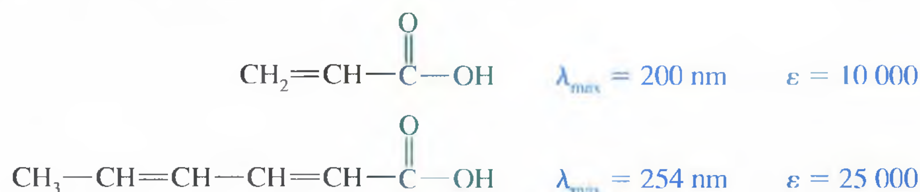
(a) Determine la estructura del ácido carboxílico cuyo espectro de RMN de protón se representa en la página siguiente.
(b) Represente el espectro de RMN que cree que correspondería al aldehído cuya oxidación daría lugar a este ácido carboxílico.
(c) Indique dos diferencias características entre los espectros del aldehído y del ácido.



20.7C Espectroscopia de ultravioleta

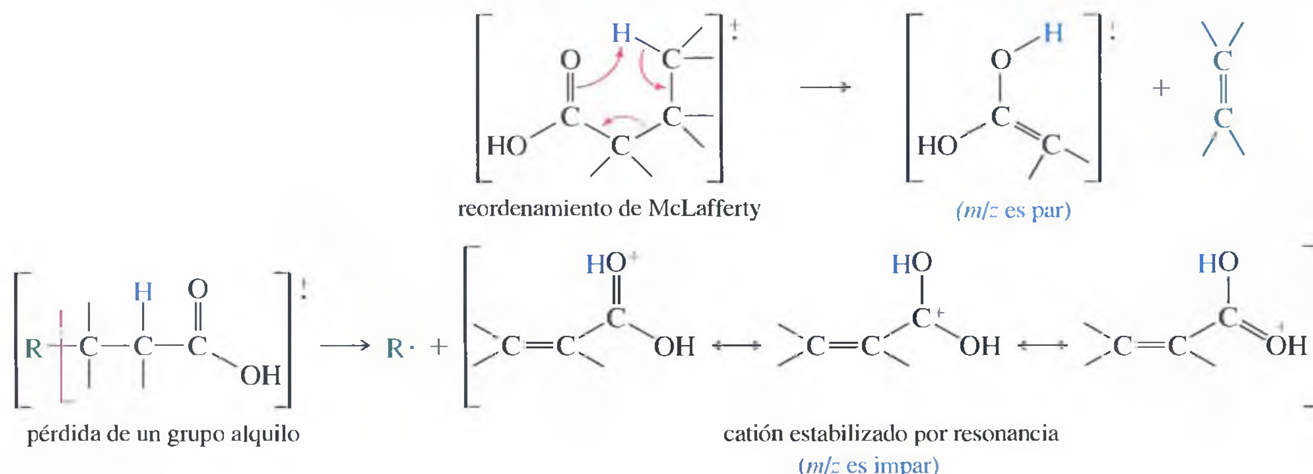
Los ácidos carboxílicos saturados presentan una transición débil $\pi \rightarrow \pi^*$ que absorbe entre 200 y 215 nm. Esta absorción corresponde a la transición débil entre 270 y 300 nm que se observa también en el espectro de las cetonas y los aldehídos. La absorción molar es muy pequeña (entre 30 y 100) y con frecuencia pasa desapercibida.

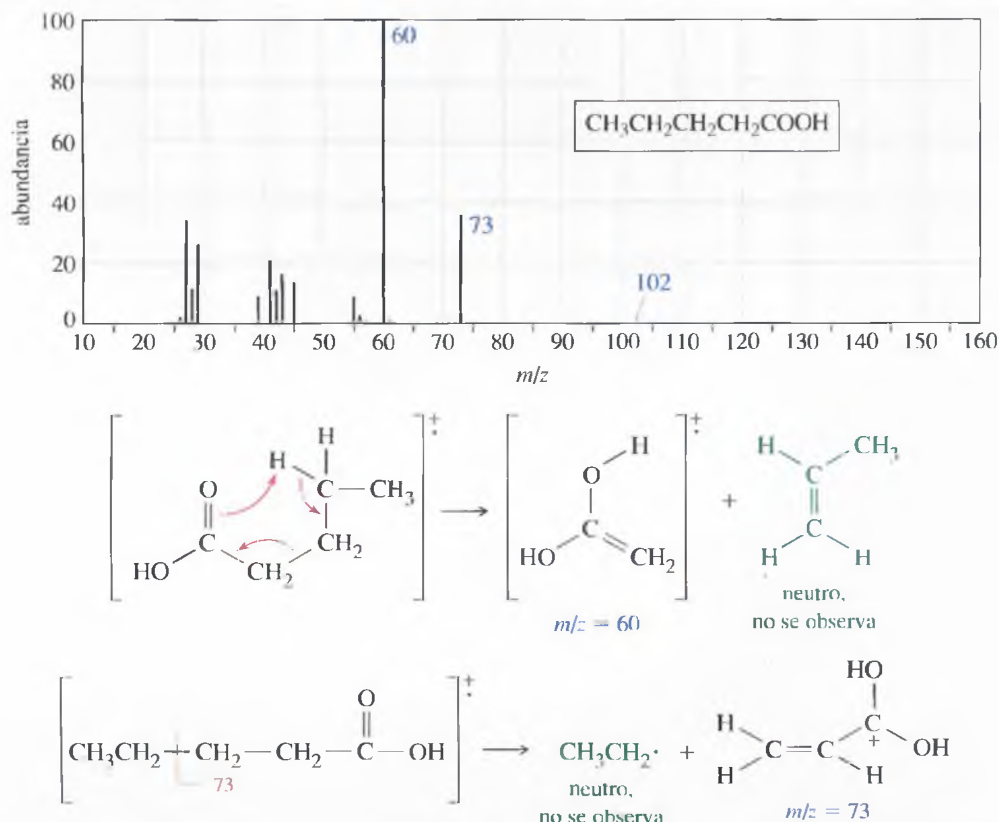
Los ácidos conjugados presentan absorciones mucho más fuertes. Un doble enlace C═C conjugado con el grupo carboxilo se refleja en el espectro con una $\lambda_{máx}$, también alrededor de 200 nm, pero con una absorción molar aproximadamente de 10 000. Un segundo doble enlace conjugado hace que el valor de $\lambda_{máx}$ aumente aproximadamente hasta 250 nm, como se puede ver en los siguientes ejemplos:



20.7D Espectrometría de masas

El pico del ión molecular de un ácido carboxílico generalmente es pequeño, ya que los ácidos carboxílicos poseen modos de fragmentación muy favorables. La fragmentación más frecuente se produce por la pérdida de la molécula de un alqueno (reordenamiento de McLafferty, estudiado en la Sección 18.5D). Otra fragmentación frecuente es la pérdida de un radical alquilo para dar lugar a un catión estabilizado por resonancia con la carga positiva deslocalizada sobre el sistema alílico y dos átomos de oxígeno.





◀ Figura 20.7
El espectro de masas del ácido pentanoico presenta un pico, correspondiente al ión molecular, débil, un pico base debido al reordenamiento de McLafferty y otro pico fuerte debido a la pérdida de un radical etilo.

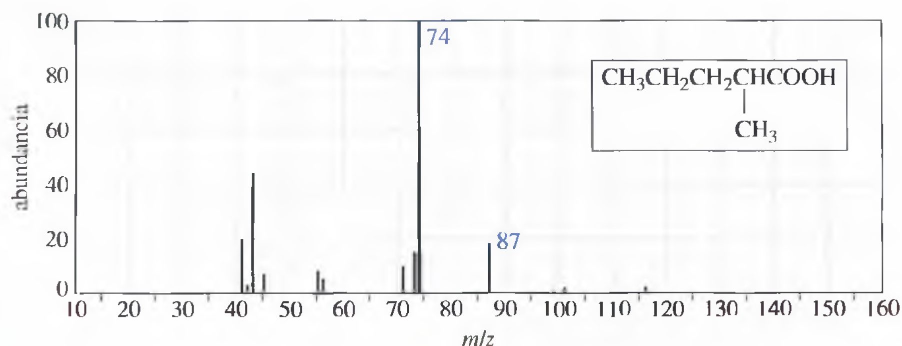
En la Figura 20.7 se representa el espectro de masas del ácido pentanoico. El pico base a $m/z = 60$ corresponde al fragmento obtenido por la pérdida de propeno, vía reordenamiento de McLafferty. El pico fuerte a $m/z = 73$ corresponde a la pérdida de un radical etilo con reordenamiento para dar lugar a un catión estabilizado por resonancia.

PROBLEMA 20.9

Represente las cuatro formas de resonancia del fragmento a $m/z = 73$ del espectro de masas del ácido pentanoico.

PROBLEMA 20.10

Escriba las ecuaciones para explicar la formación de los picos prominentes a $m/z = 74$ y $m/z = 87$ del espectro de masas del ácido 2-metilpentanoico.

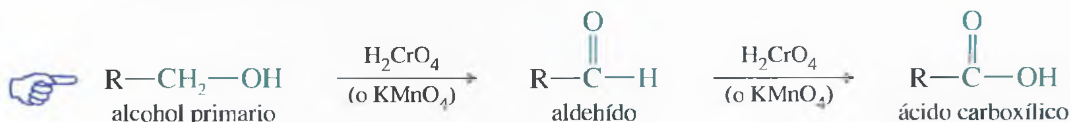


20.8 Síntesis de los ácidos carboxílicos

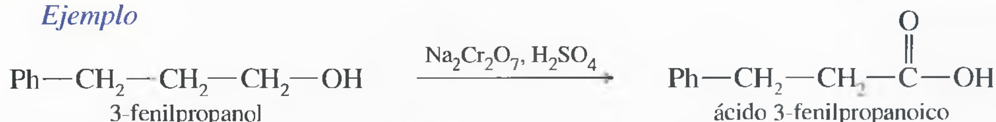
20.8A Revisión de síntesis previas

Hasta ahora, se han visto tres métodos de obtener ácidos carboxílicos: (1) oxidación de alcoholes y aldehídos, (2) ruptura oxidativa de alquenos y alquinos, y (3) oxidación fuerte de las cadenas laterales de alquilbencenos.

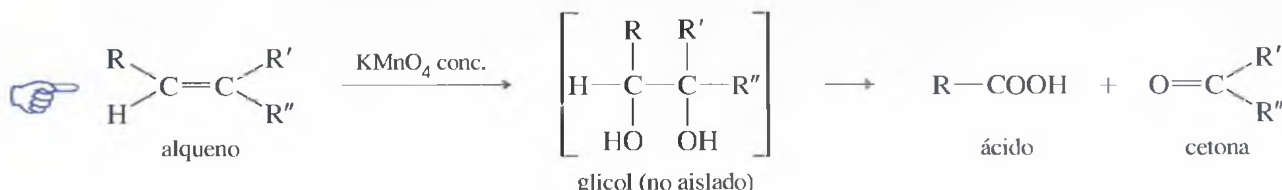
1. Los alcoholes primarios y aldehídos se suelen oxidar a ácidos con ácido crómico (H_2CrO_4, formado por la reacción de $Na_2Cr_2O_7$ con H_2SO_4). Ocasionalmente se utiliza el permanganato de potasio, pero los rendimientos suelen ser más bajos (Secciones 11.2B y 18.20).



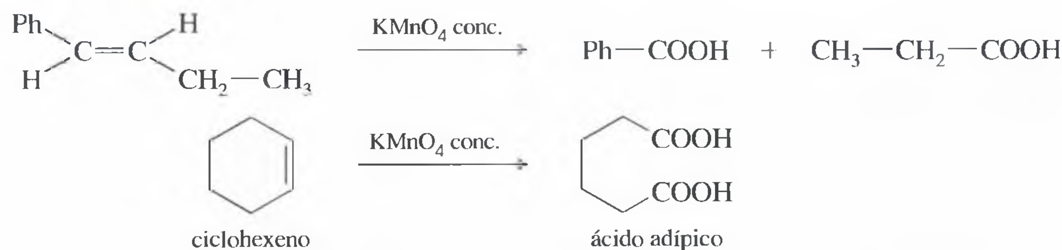
Ejemplo



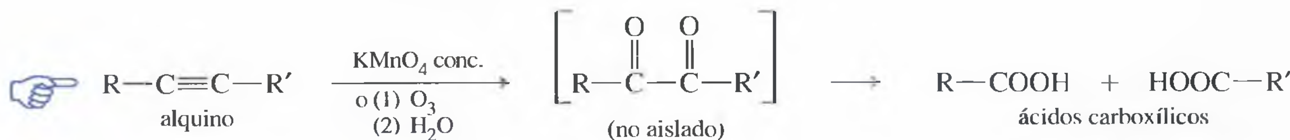
2. El permanganato de potasio diluido y frío reacciona con los alquenos para dar lugar a glicoles. Las soluciones de permanganato concentrado y caliente oxidan posteriormente a los glicoles, rompiendo el enlace carbono-carbono central. Dependiendo de la sustitución del doble enlace original, se pueden obtener cetonas o ácidos (Sección 8.15A).



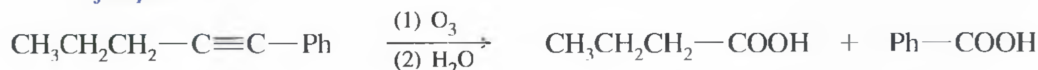
Ejemplos



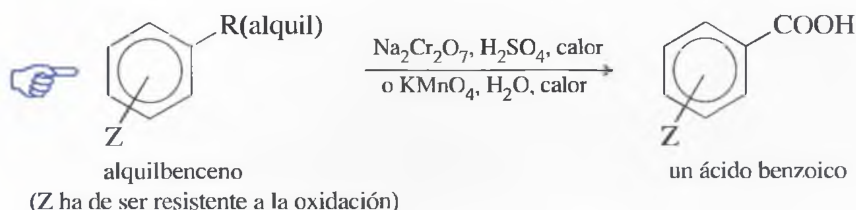
En el caso de los alquinos, se pueden obtener ácidos carboxílicos por la ruptura del triple enlace mediante ozonólisis o por oxidación vigorosa con permanganato de potasio (Sección 9.10).



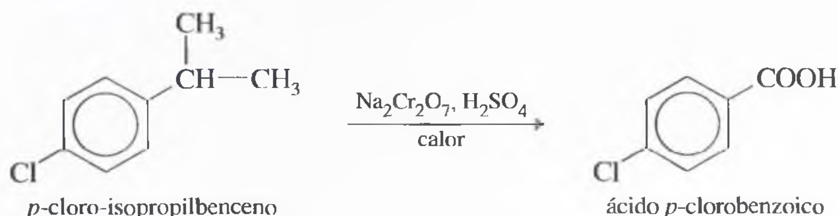
Ejemplo



3. Las cadenas laterales de los alquilbencenos se oxidan a derivados del ácido benzoico por tratamiento con permanganato de potasio caliente o ácido crómico caliente. Como en esta oxidación se requieren condiciones severas de reacción, sólo es útil para obtener derivados del ácido benzoico con grupos funcionales no oxidables. Pueden estar presentes grupos funcionales resistentes a la oxidación como: —Cl, —NO_2, —SO_3H y —COOH (Sección 17.14A).

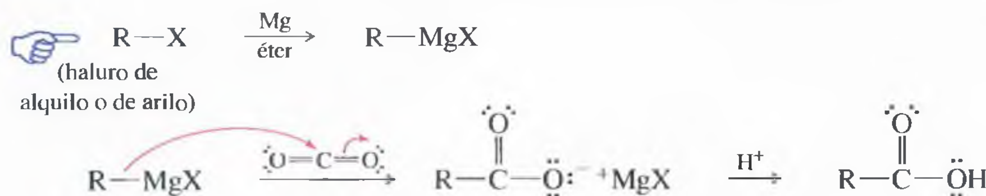


Ejemplo

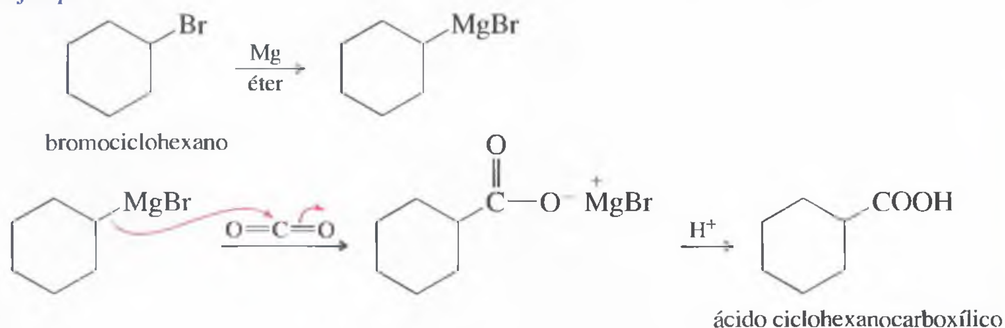


20.8B Carboxilación de reactivos de Grignard

Ya se ha visto cómo los reactivos de Grignard actúan como nucleófilos fuertes, adicionándose a los grupos carbonilo de las cetonas y aldehídos (Sección 10.9). De forma similar, los reactivos de Grignard se adicionan al dióxido de carbono para dar lugar a las sales magnésicas de los ácidos carboxílicos. La adición de ácido diluido protona estas sales magnésicas y se obtienen los correspondientes ácidos carboxílicos. Éste es un método útil, ya que transforma un grupo funcional haluro en un grupo funcional ácido carboxílico, con un átomo de carbono adicional.



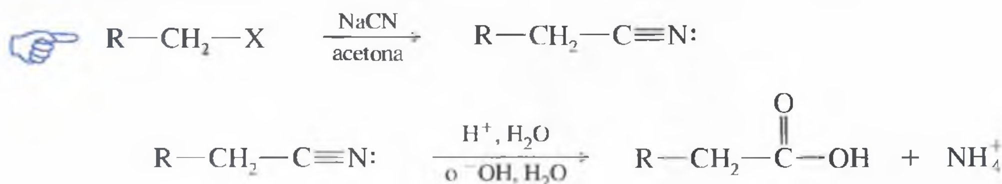
Ejemplo



Muchas proteínas responsables de la coagulación de la sangre están carboxiladas en localizaciones específicas para producir una proteína modificada que ligue al calcio, el cual es esencial para el proceso de coagulación. En ausencia de esta carboxilación, la coagulación de la sangre no se produce.

20.8C Formación e hidrólisis de nitrilos

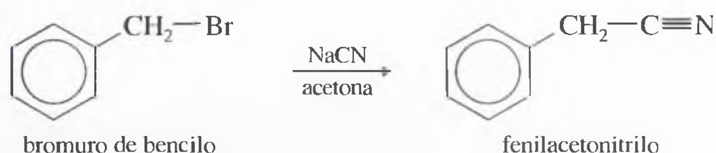
Otra forma de transformar un haluro de alquilo (o tosilato) en ácido carboxílico con un átomo de carbono adicional consiste en desplazar el haluro con cianuro de sodio. El producto es un nitrilo con un átomo de carbono adicional. La hidrólisis ácida o básica del nitrilo da lugar a un ácido carboxílico. Este proceso transcurre a través de un mecanismo que se tratará en el Capítulo 21. Este método está limitado a los haluros y tosilatos que son buenos electrófilos S_N2: generalmente primarios y no impedidos.

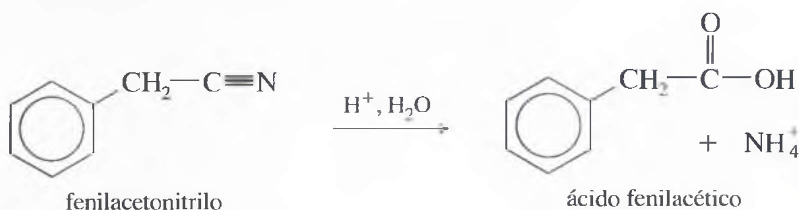


SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

La oxidación de los alcoholes no cambia el número de átomos de carbono. Las rupturas oxidativas de los alquenos y alquinos disminuyen el número de átomos de carbono (excepto en los compuestos cíclicos). La carboxilación de los reactivos de Grignard, y la formación e hidrólisis de nitrilos aumenta en uno el número de átomos de carbono.

Ejemplo





PROBLEMA 20.11

Explique cómo sintetizaría los siguientes ácidos carboxílicos, a partir de las sustancias iniciales que se indican.

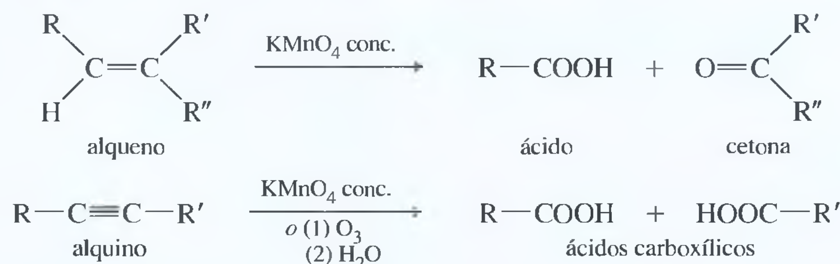
(a) 4-octino ⟶ ácido butanoico
(b) *trans*-ciclodeceno ⟶ ácido decanodioico
(c) bromobenceno ⟶ ácido fenilacético
(d) 2-butanol ⟶ ácido 2-metilbutanoico
(e) *p*-xileno ⟶ ácido tereftálico
(f) yoduro de alilo ⟶ ácido 3-butenoico

RESUMEN Síntesis de los ácidos carboxílicos

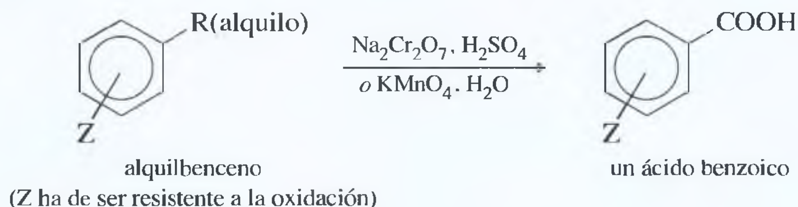
1. Oxidación de alcoholes primarios y aldehídos (Secciones 11.2B y 18.20)



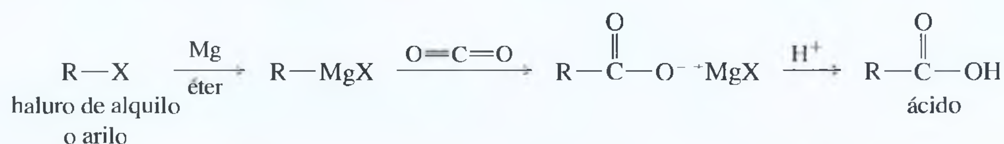
2. Oxidación con ruptura de alquenos y alquinos (Secciones 8.15A y 9.10)



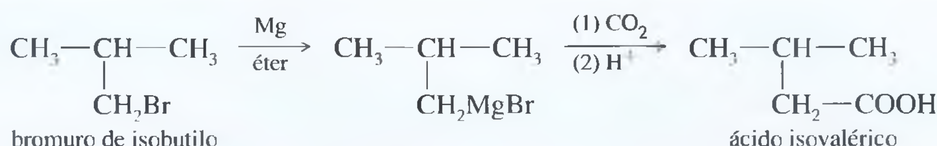
3. Oxidación de alquilbencenos (Sección 17.14A)



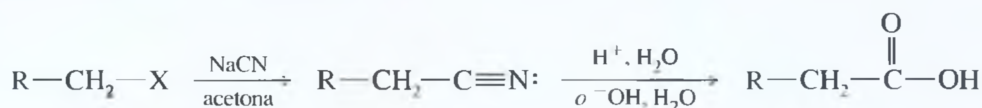
4. Carboxilación de reactivos de Grignard (Sección 20.8B)



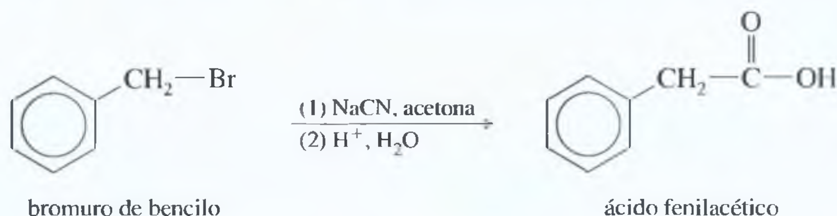
Ejemplo



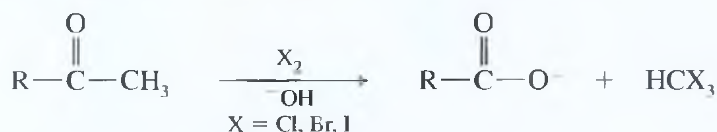
5. Formación e hidrólisis de nitrilos (Sección 20.8C)



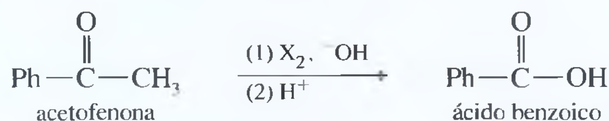
Ejemplo



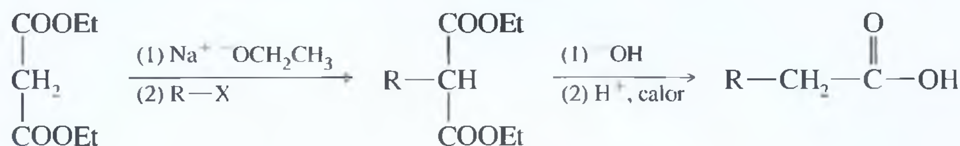
6. Reacción del haloformo (transforma las metilcetonas en ácidos y yodoformo; Capítulo 22)



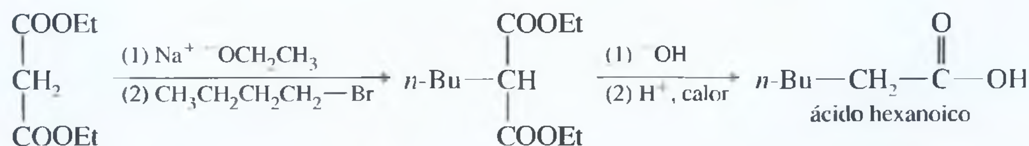
Ejemplo



7. Síntesis vía ésteres del ácido malónico (forma ácido acético sustituido; Capítulo 22)



Ejemplo

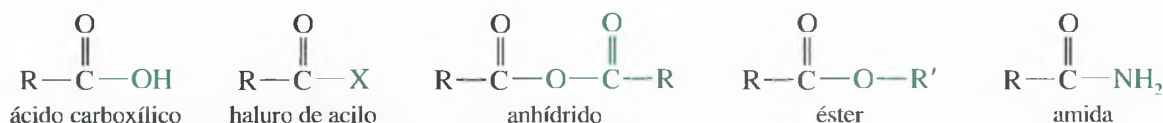


20.9 Reacciones de los ácidos carboxílicos y sus derivados. Sustitución nucleofílica en el grupo acilo

Las cetonas, los aldehídos y los ácidos carboxílicos contienen el grupo carbonilo, a pesar de que las reacciones de los ácidos son bastante diferentes de las de las cetonas y los aldehídos. Las cetonas y los aldehídos generalmente reaccionan mediante adición nucleofílica al grupo carbonilo, pero los ácidos carboxílicos (y sus derivados) lo suelen hacer por **sustitución nucleofílica en el grupo acilo**, donde un nucleófilo reemplaza a otro en el átomo de carbono carboxílico.

Sustitución nucleofílica en el grupo acilo





Los derivados de los ácidos difieren en la naturaleza del «grupo saliente» enlazado al carbono carboxílico: —OH en el ácido, —Cl en el cloruro de ácido, —OR′ en el éster y —NH_2 (o una amina) en la amida. La sustitución nucleofílica en el grupo acilo es el método más frecuente de interconvertir estos derivados. Los mecanismos de estas sustituciones dependen de si la reacción tiene lugar en medio ácido o en medio básico.

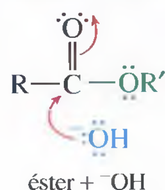
En medio básico, se puede adicionar un nucleófilo fuerte al grupo carbonilo para dar lugar a un intermedio tetraédrico. De este intermedio se elimina el grupo saliente. La hidrólisis de un éster a ácido, catalizada por una base, es un ejemplo de este mecanismo. En el Capítulo 21 («Derivados de los ácidos carboxílicos») se pondrán más ejemplos, ya que la sustitución nucleofílica en el grupo acilo es un método muy frecuente para interconvertir derivados de ácidos.

MECANISMO Sustitución nucleofílica en el grupo acilo de un éster (adición-eliminación)

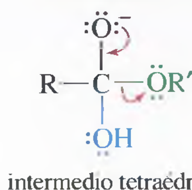
Paso 1: adición de hidróxido.

Paso 2: eliminación de alcóxido.

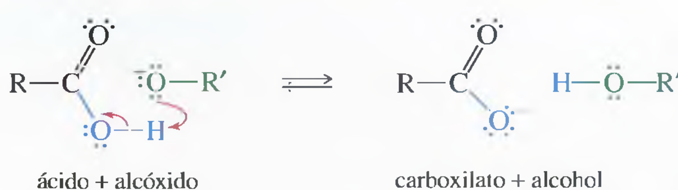
Paso 3: transferencia de protones.



éster + ⁻OH



intermedio tetraédrico



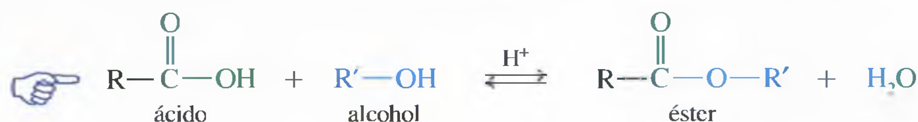
ácido + alcóxido

carboxilato + alcohol

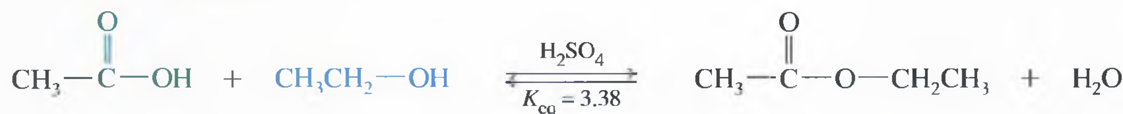
En condiciones ácidas, el grupo carbonilo se protona, aumentando su electrofilia y activándose para una sustitución nucleofílica en el grupo acilo. El ataque por un nucleófilo (débil) da lugar a un intermedio tetraédrico. En muchos casos, el grupo saliente se transforma antes de liberarse, ya que generalmente se desprende como una molécula neutra. A continuación se estudiará un ejemplo muy útil de sustitución nucleofílica en el grupo acilo, catalizada por un ácido: la esterificación de Fischer.

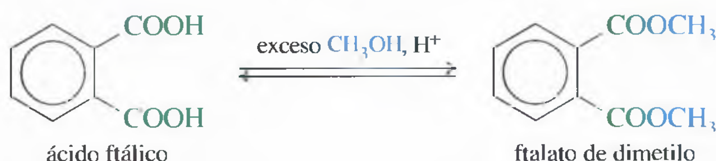
20.10 Condensación de los ácidos con los alcoholes: la esterificación de Fischer

La **esterificación de Fischer** convierte los ácidos carboxílicos y los alcoholes en ésteres por sustitución nucleofílica en el grupo acilo, catalizada por un ácido. En la reacción global el grupo —OH de la función carboxílica es reemplazado por el grupo —OR′ del alcohol.



Ejemplos





El mecanismo de la esterificación de Fischer (página siguiente) es una sustitución nucleofílica en el grupo acilo catalizada por un ácido. El grupo carbonilo de un ácido carboxílico no es lo suficientemente electrofílico para ser atacado por un alcohol. El

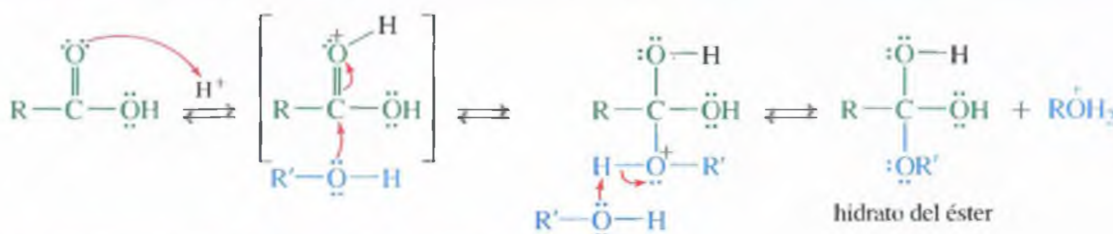
catalizador ácido protona el grupo carbonilo y lo activa frente a un ataque nucleofílico. La pérdida de un protón da lugar al hidrato de un éster.

La pérdida de agua del hidrato del éster transcurre por el mismo mecanismo que la pérdida de agua del hidrato de una cetona (Sección 18.14). La protonación de cualquiera de los dos grupos hidroxilo del hidrato lo transforma en un buen grupo saliente, el agua. Tras la liberación del agua se forma un catión estabilizado por resonancia. La pérdida de un protón (procedente del segundo grupo hidroxilo) da lugar al éster.

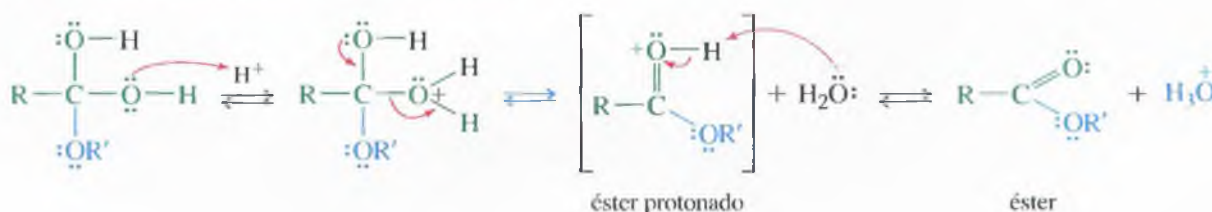
El mecanismo de la esterificación de Fischer puede parecer largo y complicado al principio, pero se puede simplificar dividiéndolo en dos partes: (1) adición del alcohol al grupo carbonilo catalizada por un ácido y (2) deshidratación catalizada por un ácido. Si se es capaz de aprender estas dos partes del mecanismo tal como se indican, también se sabrá escribir el mecanismo completo sin tener que memorizarlo.

MECANISMO CLAVE Esterificación de Fischer

(1) Adición del alcohol al grupo carbonilo catalizada por un ácido.



(2) Deshidratación catalizada por un ácido.



PROBLEMA 20.12

(a) El *Mecanismo Clave* para la esterificación de Fischer, que se ha representado anteriormente, omite algunas formas de resonancia importantes de los intermedios que se representan entre corchetes. Complete el mecanismo representando todas las formas de resonancia de estos dos intermedios

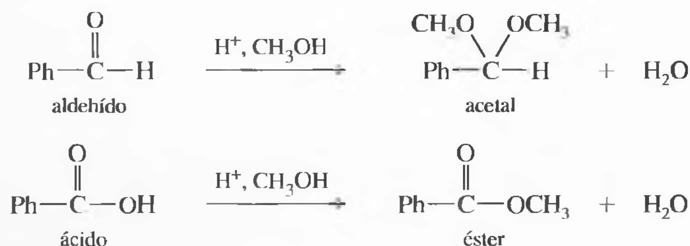
(b) Proponga un mecanismo para la reacción del ácido acético con etanol, catalizada por un ácido, para dar lugar a acetato de etilo.

SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

El mecanismo de la esterificación de Fischer es un buen ejemplo de la sustitución nucleofílica en el grupo acilo catalizada por un ácido. Este mecanismo es fácil de entender.

PROBLEMA 20.13

La mayor parte de los mecanismos de esterificación de Fischer son idénticos al mecanismo de la formación de acetales. La diferencia se encuentra en el último paso, donde un carbocatión pierde un protón para formar el éster. Escriba los mecanismos para las reacciones siguientes. Explique por qué el paso final de la esterificación (pérdida de protón) no se produce en la formación del acetal e indique qué es lo que ocurre en este último caso.



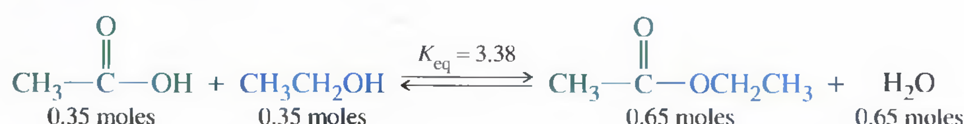
PROBLEMA 20.14

Un ácido carboxílico tiene dos átomos de oxígeno, cada uno de ellos con dos pares de electrones no enlazantes.

(a) Represente las estructuras de resonancia de un ácido carboxílico que está protonado en el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo.
(b) Compare las estructuras de resonancia con las obtenidas previamente para un ácido protonado en el átomo de oxígeno del grupo carbonilo.
(c) Explique por qué el átomo de oxígeno del grupo carbonilo de un ácido carboxílico es más básico que el del grupo hidroxilo.

La esterificación de Fischer es un equilibrio, las constantes de equilibrio de las esterificaciones no son muy elevadas. Por ejemplo, si se mezcla 1 mol de ácido acético con 1 mol de etanol, la mezcla en equilibrio contiene 0.65 moles de acetato de etilo y de agua, y 0.35 moles de ácido acético y de etanol. Las esterificaciones en las que participan alcoholes secundarios y terciarios tienen constantes de equilibrio incluso más pequeñas.

Mezcla en equilibrio



La esterificación se desplaza hacia la derecha cuando se utiliza exceso de uno de los reactivos o se elimina alguno de los productos. Por ejemplo, en la obtención de acetato de etilo se suele utilizar exceso de etanol para obtener la máxima cantidad de éster posible. Como forma alternativa, se puede eliminar agua, bien por destilación, o añadiendo un agente deshidratante como sulfato de magnesio o tamices moleculares (cristales de zeolitas deshidratadas que absorben agua).

Debido al inconveniente que presenta la esterificación de Fischer de que la esterificación sea completa, en las síntesis de ésteres que se realizan en el laboratorio se suele utilizar la reacción de un cloruro de ácido con un alcohol; sin embargo, en la industria se prefiere la esterificación de Fischer, donde se obtienen buenos rendimientos de productos y se evita la carestía que supone la transformación del ácido en cloruro de ácido.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

En las reacciones en equilibrio, se han de buscar caminos para utilizar exceso de uno de los reactivos o bien eliminar alguno de los productos según se vayan formando. ¿Es posible utilizar uno de los reactivos como disolvente? ¿Se puede destilar un producto o eliminar agua?

PROBLEMA 20.15

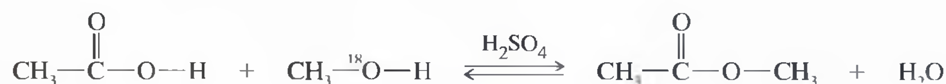
Explique cómo se podría utilizar la esterificación de Fischer para obtener los siguientes ésteres (en cada caso, sugiera un método para que la reacción se pueda completar):

(a) salicilato de metilo **(b)** formiato de metilo (pe = 32°C) **(c)** benzoato de etilo

PROBLEMA 20.16

El mecanismo de la esterificación de Fischer fue discutido hasta 1938, año en que Irving Roberts y Harold Urey de la Universidad de Columbia (EE.UU.) utilizaron isótopos para marcar el átomo de oxígeno del alcohol.

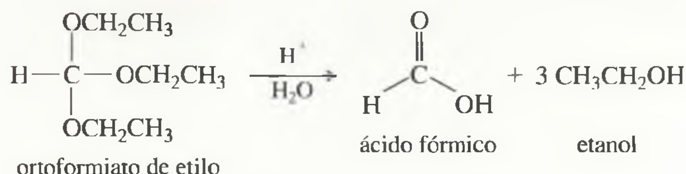
Se añadió una cantidad de ácido sulfúrico catalítica a una mezcla formada por 1 mol de ácido acético y 1 mol de metanol que contenía el isótopo ^{18}O del oxígeno. Al cabo de poco tiempo se neutralizó el ácido para parar la reacción y se separaron los componentes.



(a) Proponga un mecanismo para esta reacción.
(b) Siguiendo al átomo ^{18}O a través del mecanismo, indique dónde se encontrará en los productos.
(c) El isótopo ^{18}O no es radioactivo. Sugiera cómo podría determinar experimentalmente la cantidad de ^{18}O en los componentes separados de la mezcla.

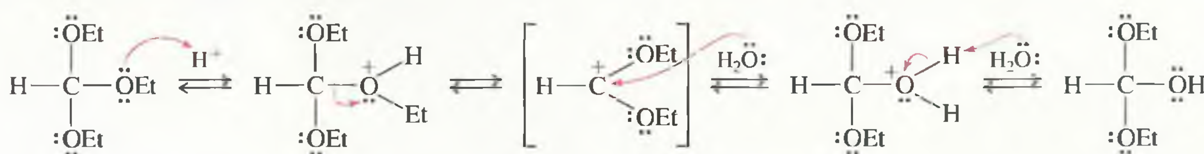
PROBLEMA RESUELTO 20.1

El ortoformiato de etilo se hidroliza fácilmente en ácido diluido para dar lugar a ácido fórmico y tres equivalentes de etanol. Proponga un mecanismo para la hidrólisis del ortoformiato de etilo.

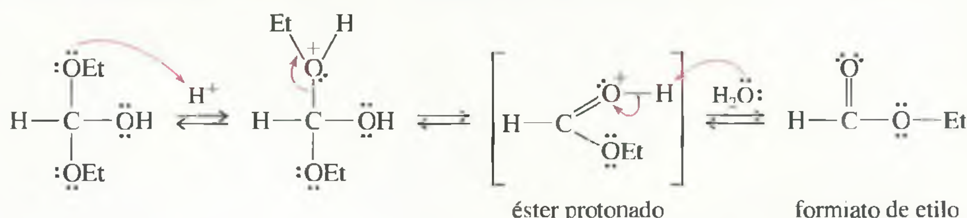


SOLUCIÓN

El ortoformiato de etilo se asemeja a un acetal con un grupo alcóxido extra, por lo que este mecanismo debería ser similar al de la hidrólisis de un acetal (Sección 18.18). Hay dos grupos comunes entre estas dos funciones orgánicas. La protonación de uno de estos oxígenos permite que el etanol se elimine, dando un catión estabilizado por resonancia. El ataque por el agua forma un intermedio que se asemeja a un hemiacetal con un grupo alcóxido extra.



La protonación y pérdida de un segundo grupo etoxilo da lugar a un intermedio que es un éster protonado.



La hidrólisis del formiato de etilo sigue el camino inverso a la esterificación de Fischer. Resuelva esta parte que falta del ejercicio.

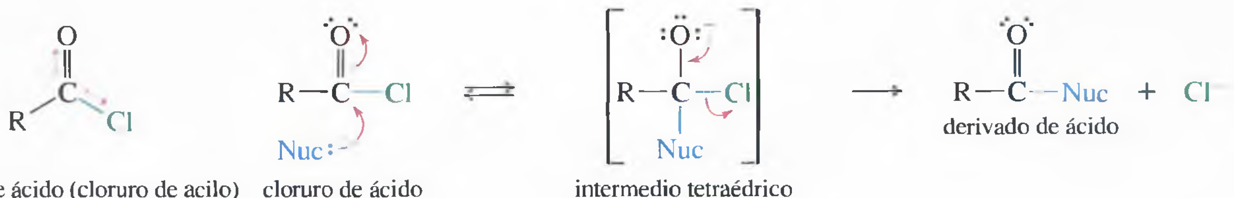
PROBLEMA 20.17

(a) En la solución del Problema resuelto 20.1 faltan algunas formas de resonancia importantes de los intermedios que se representan entre corchetes. Complete este mecanismo representando todas las formas de resonancia de estos intermedios. ¿Estas formas de resonancia son útiles para poder explicar por qué esta reacción se produce en condiciones muy suaves (agua con una pequeña cantidad de ácido)?

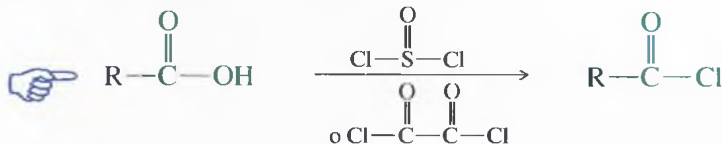
(b) Acabe la solución para el Problema resuelto 20.1, proponiendo un mecanismo para la hidrólisis del formiato de etilo catalizada por un ácido. El principio de reversibilidad microscópica sugiere que el mecanismo de esterificación de Fischer puede indicar un camino a seguir, ya que esta hidrólisis es inversa a la esterificación de Fischer.

20.11 Síntesis y aplicaciones de los cloruros de ácido

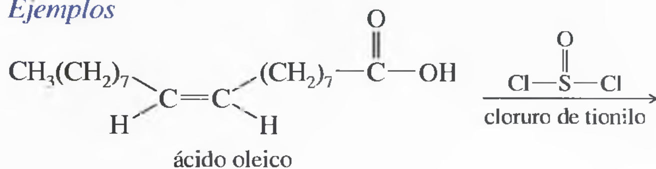
Los iones haluro son excelentes grupos salientes en la sustitución nucleofílica del grupo acilo, por esta razón, los haluros de acilo son intermedios particularmente útiles en la obtención de derivados de ácido. En particular, los cloruros de ácido (cloruros de acilo) se obtienen fácilmente y generalmente se utilizan como una forma activada de un ácido carboxílico. Tanto el átomo de oxígeno del grupo carbonilo como el de cloro sustraen densidad electrónica al átomo de carbono del grupo acilo, lo que hace que sea fuertemente electrofílico. Los cloruros de ácido reaccionan con una gran variedad de nucleófilos, generalmente a través de un mecanismo de adición-eliminación de sustitución nucleofílica del grupo acilo.

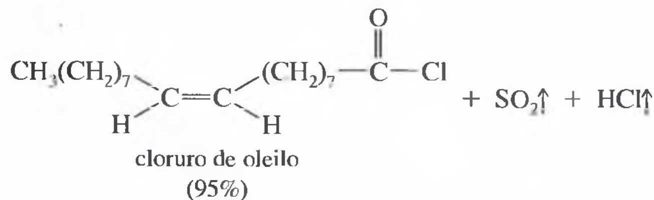


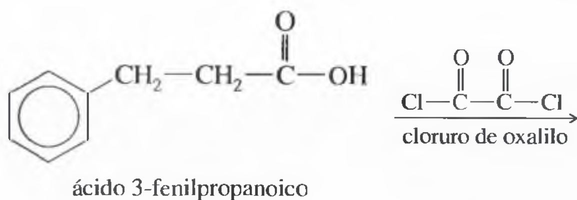
Los mejores reactivos para transformar ácidos carboxílicos en cloruros de ácido son el cloruro de tionilo ($SOCl_2$) y el cloruro de oxalilo $(COCl)_2$, ya que forman subproductos gaseosos que no contaminan el producto. El cloruro de oxalilo es particularmente fácil de utilizar ya que tiene un punto de ebullición de 62°C, por lo que el exceso se separa fácilmente de la mezcla de reacción, por evaporación.

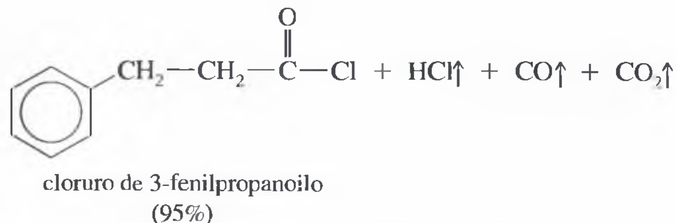


Ejemplos

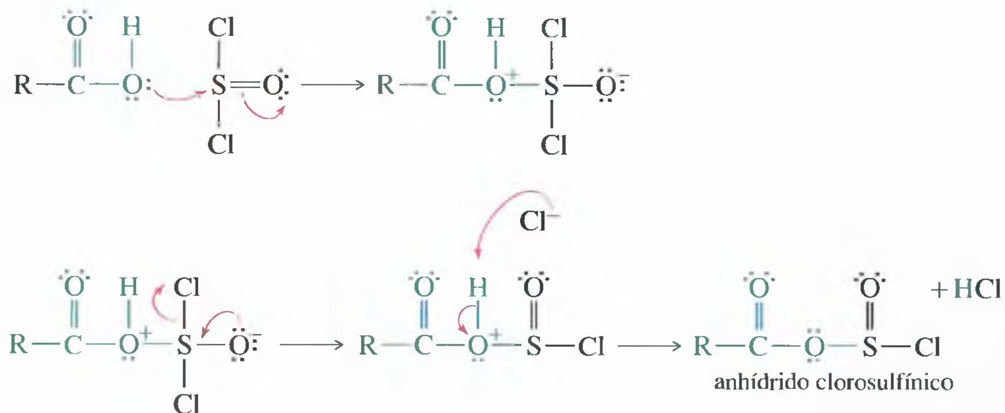




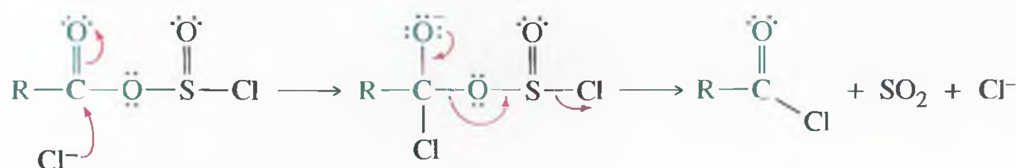




Los mecanismos de estas reacciones comienzan como la etapa inicial de la reacción de un alcohol con el cloruro de tionilo. En el caso del ácido carboxílico, cualquier átomo de oxígeno del grupo carboxilo puede atacar al azufre del $SOCl_2$, remplazando al cloruro por un mecanismo de adición-eliminación, y dando lugar a un anhídrido mixto del ácido clorosulfínico, altamente reactivo.



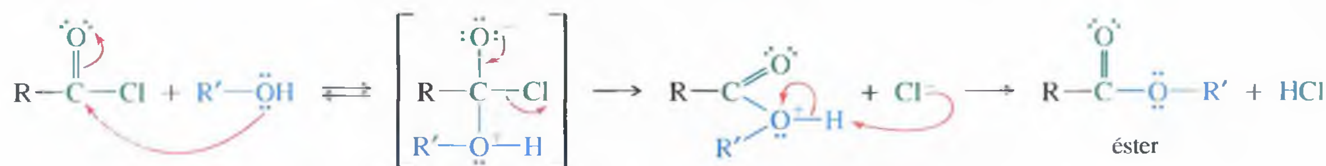
Este anhídrido reactivo experimenta una sustitución nucleofílica en el grupo acilo por un ión cloruro y se obtiene el cloruro de ácido.



*PROBLEMA 20.18

Proponga un mecanismo para la reacción del ácido benzoico con cloruro de oxalilo. Este mecanismo comienza como la reacción del cloruro de tionilo, para dar lugar a un anhídrido mixto, altamente reactivo. La sustitución nucleofílica del grupo acilo por el ión cloruro da lugar a un intermedio tetraédrico que elimina un grupo saliente, el cual se fragmenta para dar lugar a dióxido de carbono, monóxido de carbono e ión cloruro.

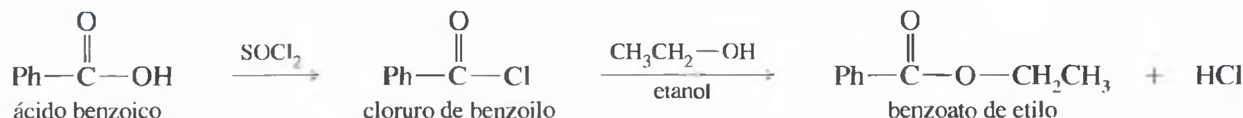
Los cloruros de ácido reaccionan con los alcoholes para formar ésteres a través de una sustitución nucleofílica del grupo acilo por el mecanismo de adición-eliminación, ya estudiado en la página anterior. El ataque del alcohol al grupo carbonilo electrofílico da lugar a un intermedio tetraédrico. La pérdida del cloruro seguida de desprotonación da lugar al éster.



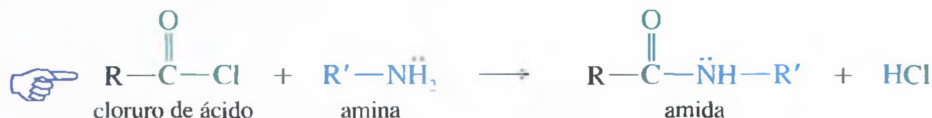
Esta reacción proporciona un método eficiente en dos pasos para transformar un ácido carboxílico en un éster. El ácido se transforma en cloruro de ácido, que reacciona con un alcohol para obtener el éster.



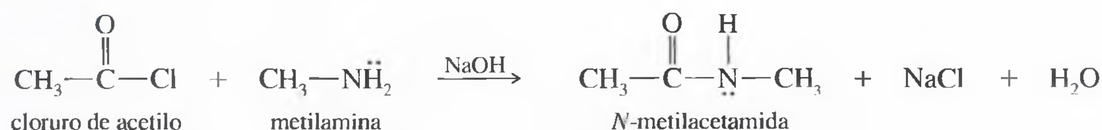
Ejemplo



El amoniaco y las aminas reaccionan con los cloruros de ácido para obtener amidas, también a través del mecanismo de adición-eliminación de la sustitución nucleofílica del grupo acilo. Un ácido carboxílico se transforma en una amida, previa formación del correspondiente cloruro de ácido, el cual reacciona con una amina para dar lugar a la amida. Con frecuencia se añade una base como piridina o NaOH para prevenir que el HCl liberado en la reacción protone a la amina.



Ejemplo



PROBLEMA 20.19

Proponga mecanismos para las sustituciones nucleofílicas del grupo acilo en la obtención de benzoato de etilo y *N*-metilacetamida, como se muestra en la página anterior.

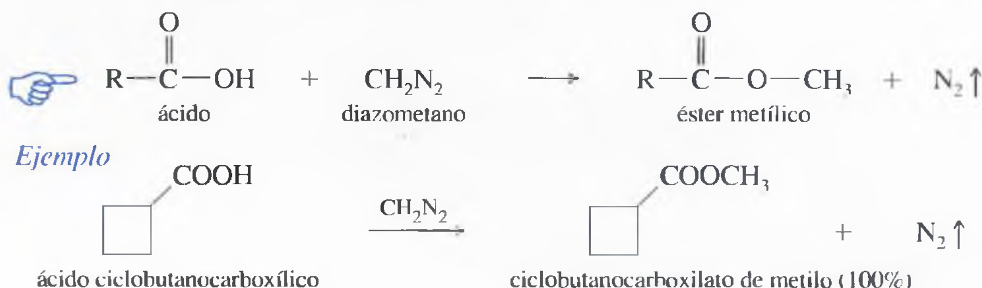
PROBLEMA 20.20

Explique cómo utilizaría un cloruro de ácido como intermedio para sintetizar:
(a) *N*-fenilbenzamida (PhCONHPh) a partir del ácido benzoico y anilina.
(b) Propionato de fenilo (CH_3CH_2COOPh) a partir de ácido propiónico y fenol.

20.12 Esterificación con diazometano

Con frecuencia se suele utilizar diazometano para esterificar compuestos altamente polares (debido a la presencia de grupos carboxilo), para su análisis mediante espectrometría de masas. Por ejemplo, en el ensayo de cocaína en la orina se podría tratar la muestra con diazometano para transformar la benzoilecgonina, metabolito mayoritario de la cocaína en la orina, en su éster metílico, mucho más volátil, por lo que facilita su análisis mediante EM.

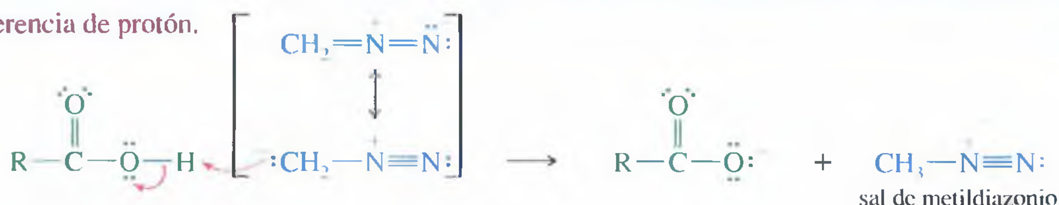
Los ácidos carboxílicos se transforman en sus ésteres metílicos añadiendo una solución etérea de diazometano. El único subproducto es el nitrógeno gaseoso y, además, cualquier exceso de diazometano también se evapora. La purificación del éster normalmente sólo implica la evaporación del disolvente. En muchos casos los rendimientos son casi cuantitativos.



El diazometano es un gas amarillo tóxico y explosivo soluble en éter, y bastante seguro en soluciones etéreas. La reacción del diazometano con ácidos carboxílicos probablemente implique la transferencia de un protón ácido, dando lugar a una sal de metildiazonio. Esta sal de diazonio es un buen agente metilante, con nitrógeno gaseoso como grupo saliente.

MECANISMO Esterificación con diazometano

Paso 1: transferencia de protón.



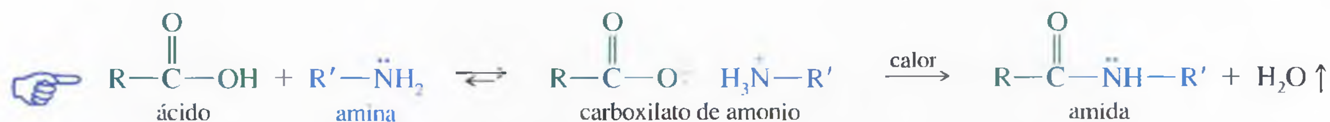
Paso 2: ataque nucleofílico al grupo metilo.



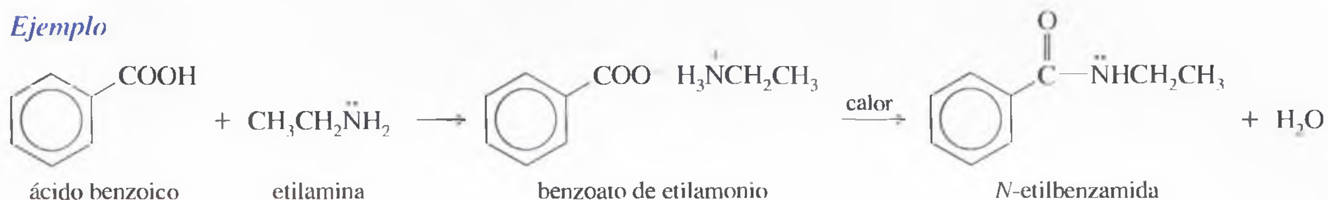
Como el diazometano es peligroso en grandes cantidades, no se suele utilizar en la industria o en reacciones de laboratorio a gran escala; sin embargo, los rendimientos en ésteres metílicos son muy buenos, por lo que el diazometano se utiliza con frecuencia para esterificaciones, en pequeña escala, de ácidos carboxílicos costosos y delicados.

20.13 Condensación de ácidos con aminas: síntesis directa de amidas

Las amidas se pueden sintetizar directamente a partir de ácidos carboxílicos, a pesar de que en el procedimiento vía cloruro de ácido se utilizan condiciones más suaves y, con frecuencia, se obtienen mejores rendimientos. La reacción inicial de un ácido carboxílico con una amina es la formación de una sal de amonio. El ión carboxilato es un electrófilo pobre y el ión amonio no es nucleofílico, por lo que la reacción cesa en este punto. Si se calienta la sal por encima de 100°C, se libera vapor de agua y se forma una amida. Esta síntesis directa es un proceso industrial importante, ya que evita la carestía y la peligrosidad de los reactivos que se necesitan para obtener el cloruro de ácido.

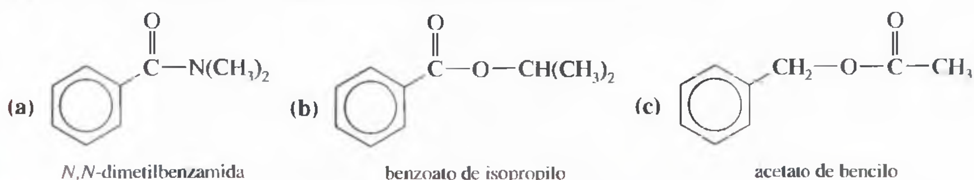


Ejemplo



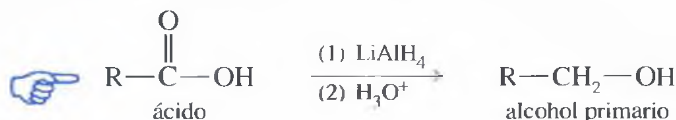
PROBLEMA 20.21

Explique cómo sintetizaría los siguientes compuestos:
(1) A partir de cloruro de benzoilo y otros reactivos que sean necesarios.
(2) A partir de ácido benzoico y otros reactivos que sean necesarios.

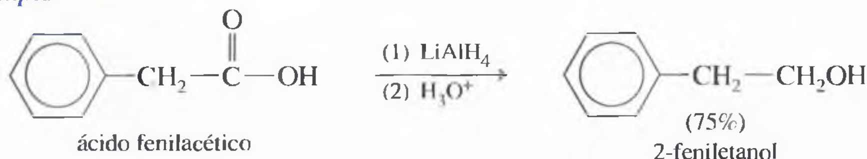


20.14 Reducción de los ácidos carboxílicos

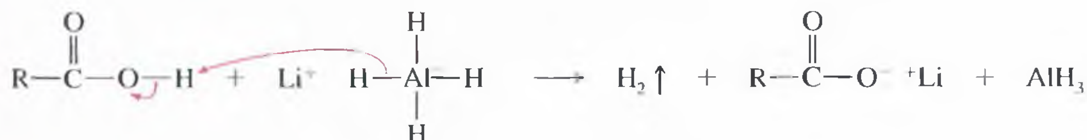
El hidruro de aluminio y litio ($LiAlH_4$ o HAL) reduce los ácidos carboxílicos a alcoholes primarios. El aldehído es un intermedio en esta reducción, pero no se puede aislar, ya que se reduce con más facilidad que el ácido original.



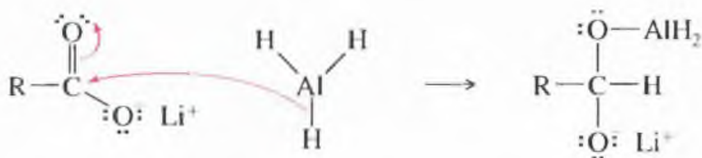
Ejemplo



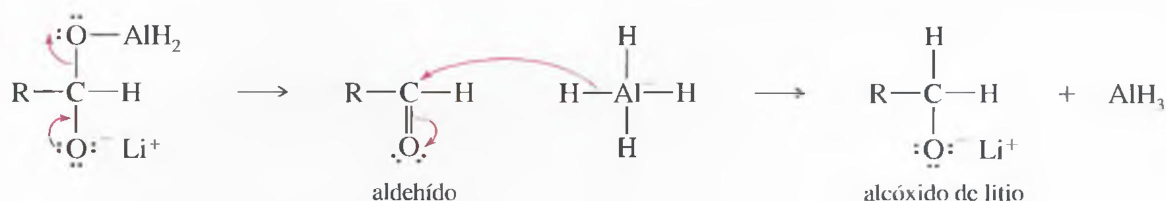
El hidruro de aluminio y litio es una base fuerte, el primer paso es la desprotonación del ácido. Se desprende hidrógeno y se obtiene una sal de litio.



Para el resto del mecanismo hay varios caminos posibles. Un camino probable es que se adicione AlH_3 al grupo carbonilo del carboxilato de litio.



La eliminación da lugar a un aldehído, que se reduce rápidamente a alcóxido de litio.

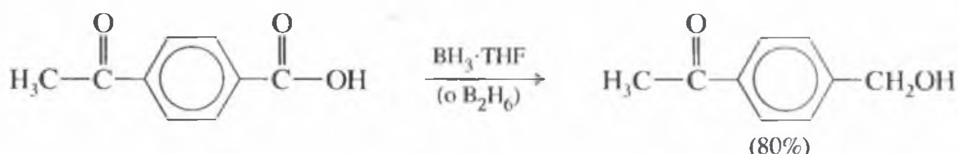


En el segundo paso se añade agua, protonando el alcóxido a alcohol primario.



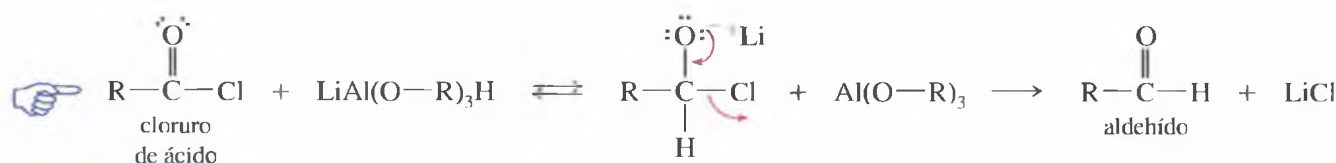
$$R—CH_2—O^- Li^+ + H_2O \longrightarrow R—CH_2—OH + LiOH$$

El borano también reduce los ácidos carboxílicos a alcoholes primarios. El borano (complejado con THF; *véase* Sección 8.7) reacciona con el grupo carboxilo más rápido que con cualquier otro grupo carbonílico. La selectividad suele ser elevada, como se indica en el ejemplo siguiente, donde un ácido carboxílico es reducido mientras que la acetona no se ve afectada (el $LiAlH_4$ también reduciría a la cetona).

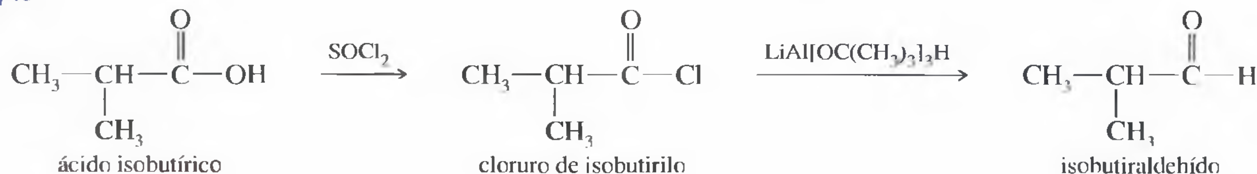


Reducción a aldehídos La reducción de los ácidos carboxílicos a aldehídos es difícil, ya que los aldehídos son más reactivos que los ácidos carboxílicos con la mayoría de agentes reductores. Casi todos los reactivos que reducen los ácidos a aldehídos también reducen los aldehídos a alcoholes primarios. Se necesita un derivado de ácido que sea más reactivo que el aldehído que, como se puede suponer, será el cloruro de ácido.

El hidruro de tri(*terc*-butoxi)aluminio y litio, $LiAl[OC(CH_3)_3]_3H$, es un agente reductor más débil que el hidruro de aluminio y litio. Este hidruro reduce a los cloruros de ácido porque están fuertemente activados respecto a la adición nucleofílica de un ión hidruro. En estas condiciones, el aldehído se reduce más lentamente y se puede aislar con facilidad.

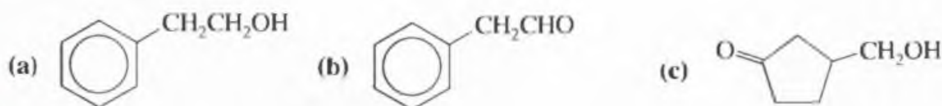


Ejemplo



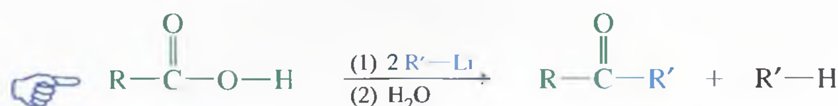
PROBLEMA 20.22

Explique cómo sintetizaría los siguientes compuestos a partir de los ácidos carboxílicos apropiados o derivados de ácidos.

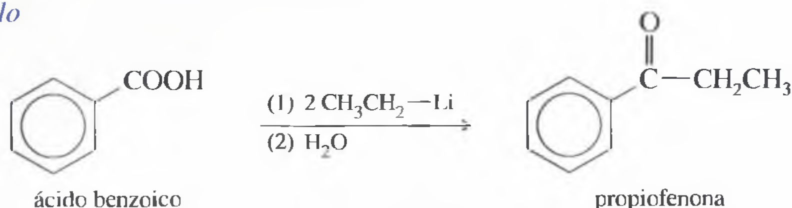


20.15 Alquilación de los ácidos carboxílicos para obtener cetonas

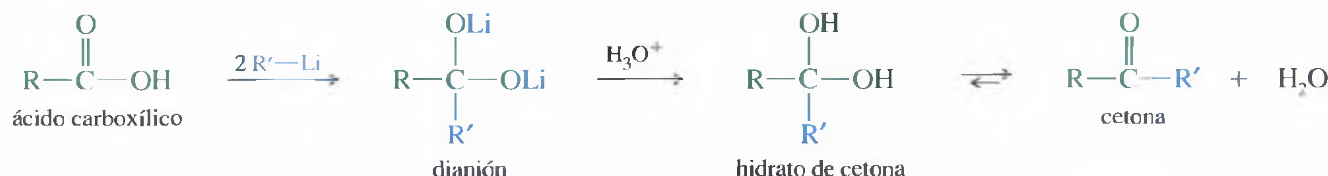
Un método general para obtener cetonas se realiza a partir de la reacción de un ácido carboxílico con dos equivalentes de un reactivo organolítico. Esta reacción se estudió en la Sección 18.9.



Ejemplo



El primer equivalente del reactivo organolítico desprotona al ácido. El segundo equivalente se añade al grupo carbonilo para dar lugar a un dianión estable. La hidrólisis del dianión (añadiendo agua) da lugar al hidrato de una cetona. Como la cetona se forma en un paso de hidrólisis separado (en lugar de formarse en la presencia del reactivo organolítico), no se observa polialquilación.



PROBLEMA 20.23

Proponga un mecanismo para la transformación del dianión a la cetona, en condiciones ácidas suaves.

PROBLEMA 20.24

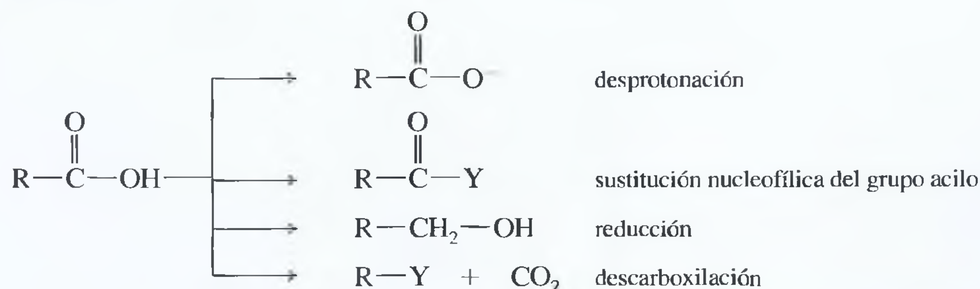
Explique cómo se podrían sintetizar las siguientes cetonas a partir de los ácidos que se indican, utilizando los reactivos que sean necesarios.

(a) Propiofenona a partir de ácido propiónico (se puede hacer de dos formas, mediante la alquilación del ácido y por acilación de Friedel-Crafts).

(b) Ciclohexil metil cetona a partir de ácido ciclohexanocarboxílico.

RESUMEN Reacciones de los ácidos carboxílicos

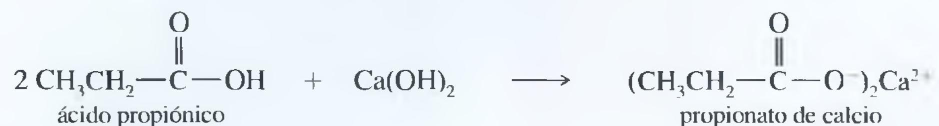
Tipos generales de reacciones



1. Formación de sal (Sección 20.5)



Ejemplo



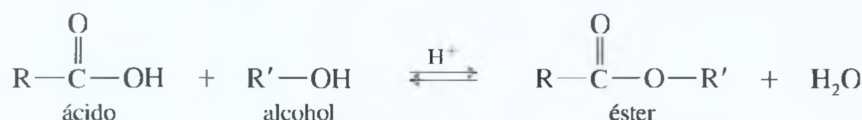
2. Conversión a cloruros de ácido (Sección 20.11)

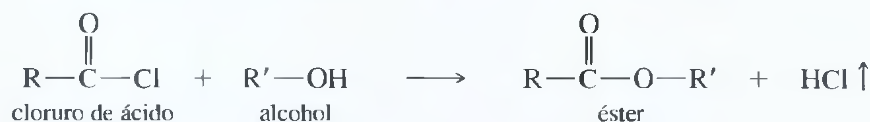


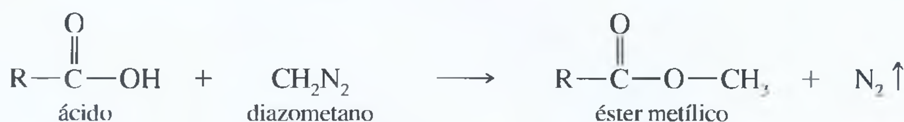
Ejemplo



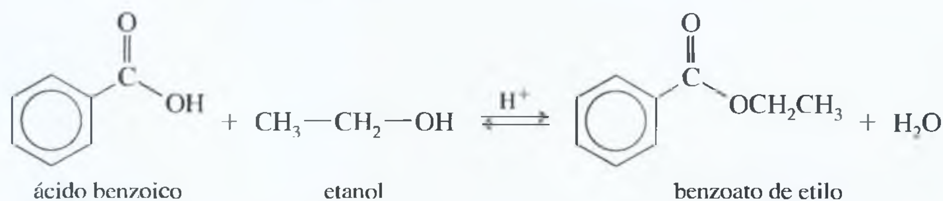
3. Conversión a ésteres (Secciones 20.10, 20.11 y 20.12)



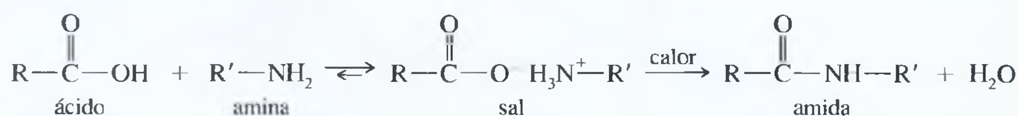


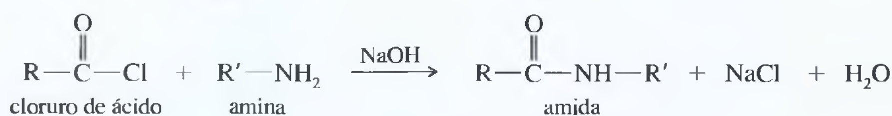


Ejemplo

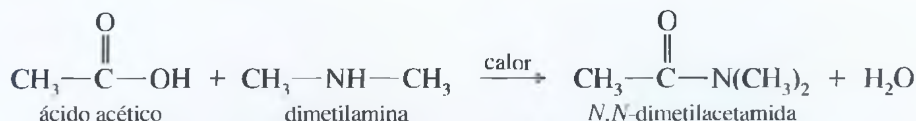


4. Conversión a amidas (Secciones 20.11 y 20.13)





Ejemplo



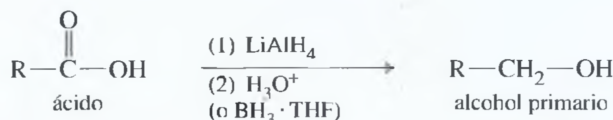
5. Conversión a anhídridos (Sección 21.5)



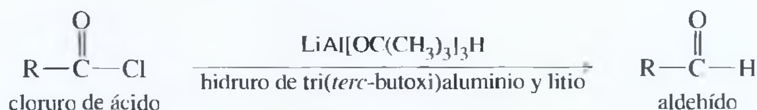
Ejemplo



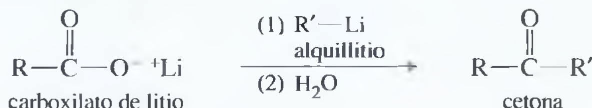
6. Reducción a alcoholes primarios (Secciones 10.11 y 20.14)



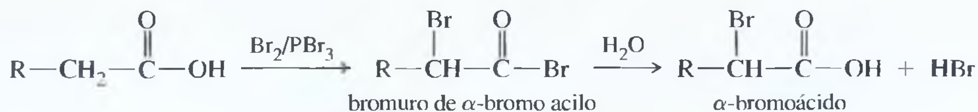
7. Reducción a aldehídos (Secciones 18.11 y 20.14)



8. Alquilación para formar cetonas (Secciones 18.9 y 20.15)



9. Halogenación de cadenas laterales (reacción de Hell-Volhard-Zelinsky; Sección 22.4)



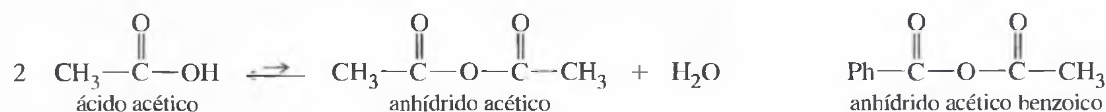
Glosario del Capítulo 20

Ácido carboxílico Cualquier compuesto que contenga el *grupo carboxílico*, —COOH. (p. 900)
Un **ácido alifático** tiene un grupo alquilo enlazado al grupo carboxílico.
Un **ácido aromático** tiene un grupo arilo enlazado al grupo carboxílico.
Un **ácido dicarboxílico** (diácido) tiene dos grupos carboxílicos.

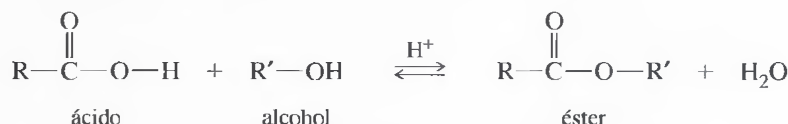
Ácido graso Ácido carboxílico lineal de cadena larga. Algunos ácidos grasos están saturados, mientras que otros están insaturados. (pp. 900 y 912)

Ácidos ftálicos Ácidos bencenodicarboxílicos. El *ácido ftálico* propiamente dicho es el isómero *orto*. El isómero *meta* es el *ácido isoftálico* y el isómero *para* es el *ácido tereftálico*. (p. 903)

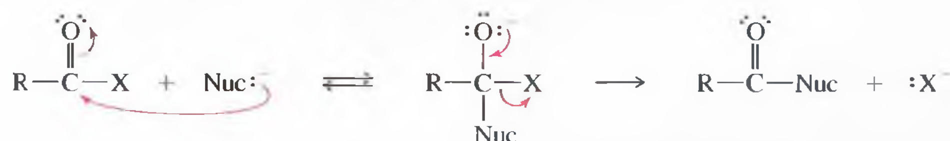
Anhídrido Compuesto formado por dos moléculas de ácido, con pérdida de una molécula de agua. Los *anhídridos mixtos* provienen de dos ácidos diferentes. (p. 922)



Carboxilación Reacción en la que se forma un compuesto (generalmente un ácido carboxílico) por la adición de CO_2 a un intermedio. La adición de CO_2 a un reactivo de Grignard es un ejemplo de carboxilación. (p. 919)
Cloruro de ácido (cloruro de acilo) Derivado de ácido activado en el que el grupo hidroxilo del ácido está sustituido por un átomo de cloro. (p. 925)
Esterificación de Fischer Reacción, catalizada por un ácido, de un ácido carboxílico con un alcohol para dar lugar a un éster. (p. 922)



Grupo carboxílico Grupo funcional —COOH de un ácido carboxílico. (p. 900)
Ión carboxilato Anión formado a partir de la desprotonación de un ácido carboxílico. (p. 900)
Sal de un ácido carboxílico Compuesto iónico que contiene el anión desprotonado de un ácido carboxílico, denominado *ión carboxilato*: R—COO^-. Una sal de ácido se forma por la reacción de un ácido con una base. (p. 909)
Sustitución nucleofílica del grupo acilo Reacción en la que un nucleófilo sustituye un grupo saliente en el átomo de carbono carbonílico. La sustitución nucleofílica del grupo acilo generalmente se produce a través del siguiente mecanismo de adición-eliminación. (p. 921)



mecanismo de adición-eliminación de la sustitución nucleofílica del grupo acilo

Tamices moleculares Zeolitas cristalinas deshidratadas con un tamaño de poro definido para que puedan penetrar las moléculas de menor tamaño que los poros. Con frecuencia se utilizan para absorber el agua de los disolventes de las reacciones. (p. 924)

Pautas esenciales para resolver los problemas del Capítulo 20

1. Nombrar los ácidos carboxílicos y representar las estructuras a partir de los nombres.
2. Explicar cómo varía la acidez de los ácidos con respecto a sus sustituyentes.
3. Contrastar las propiedades físicas de los ácidos carboxílicos con las de sus sales.
4. Interpretar los espectros de IR, UV, RMN y de masas de los ácidos carboxílicos, y utilizar la información espectral para determinar las estructuras.
5. Explicar cómo sintetizaría los ácidos carboxílicos a partir de la oxidación de alcoholes y aldehídos, carboxilación de reactivos de Grignard, hidrólisis de nitrilos y oxidación de alquilbencenos.
6. Explicar cómo se transforman los ácidos en ésteres y amidas utilizando cloruros de ácido como intermedios. Proponer mecanismos para estas sustituciones nucleofílicas del grupo acilo.
7. Escribir el mecanismo de la esterificación de Fischer e indicar cómo se puede desplazar el equilibrio hacia los productos o hacia los reactivos.
8. Predecir los productos de las reacciones de ácidos carboxílicos con los siguientes reactivos y escribir los mecanismos cuando sea apropiado:
   (a) diazometano **(b)** aminas, seguido de calentamiento
   (c) hidruro de aluminio y litio **(d)** exceso de reactivos de alquillitio

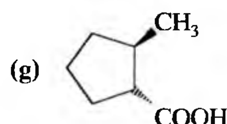
Problemas

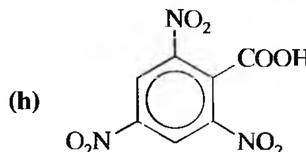
20.25 Defina cada uno de los siguientes términos y ponga un ejemplo.
(a) ácido carboxílico **(b)** ión carboxilato
(c) carboxilación de un reactivo de Grignard **(d)** constante de disociación ácida

(e) éster
(f) esterificación de Fischer
(g) ácido graso
(h) sustitución nucleofílica del grupo acilo
(i) ácido dicarboxílico
(j) sal de un ácido carboxílico
(k) cloruro de ácido

20.26 Nombre, según las reglas de la IUPAC, los siguientes compuestos:

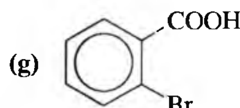
(a) $PhCH_2CH_2COOH$ **(b)** $CH_3CH_2CH(CH_3)CO_2H$ **(c)** $CH_3CH(CH_3)CHBrCOOH$
(d) $HOOCCH_2CH(CH_3)CH_2CO_2H$ **(e)** $CH_3CH_2CH(CH_3)COONa$ **(f)** $(CH_3)_2C{=}CHCOOH$

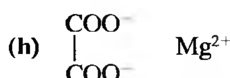
(g)


(h)


20.27 Diga los nombres comunes de los siguientes compuestos:

(a) $PhCH_2CH_2COOH$ **(b)** $CH_3CH_2CH(CH_3)CO_2H$ **(c)** $(CH_3)_2CHCHBrCOOH$
(d) $HOOCCH_2CH(CH_3)CH_2CO_2H$ **(e)** $(CH_3)_2CHCH_2COONa$ **(f)** $CH_3CH(NH_2)CH_2COOH$

(g)


(h)


20.28 Represente las estructuras de los siguientes compuestos:

(a) ácido etanoico **(b)** ácido ftálico **(c)** formiato de magnesio
(d) ácido malónico **(e)** ácido cloroacético **(f)** cloruro de acetilo
(g) undecanoato de zinc (antifúngico para los «pies de atleta») **(h)** benzoato de sodio (conservante alimenticio)
(i) fluoroacetato de sodio (Compuesto 1080, controvertido veneno utilizado para matar coyotes)

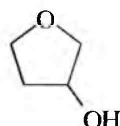
20.29 De cada uno de los siguientes pares de compuestos, ¿cuál es la base más fuerte?

(a) CH_3COO^- o $ClCH_2COO^-$ **(b)** acetiluro de sodio o acetato de sodio
(c) acetato de sodio o etóxido de sodio

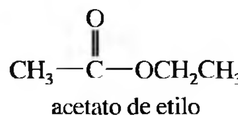
20.30 Diga los productos (en el caso de que se formen) de las siguientes reacciones ácido-base:

(a) ácido acético + amoniaco **(b)** ácido ftálico + exceso de NaOH
(c) ácido p-tóluico + trifluoroacetato de potasio **(d)** ácido α-bromopropiónico + propionato de sodio
(e) ácido benzoico + fenóxido de sodio

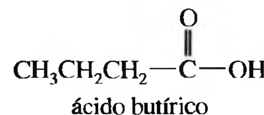
20.31 Coloque los siguientes isómeros por orden creciente de punto de ebullición, razonándolo.



3-hidroxitetrahidrofurano



acetato de etilo

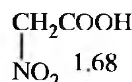


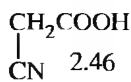
ácido butírico

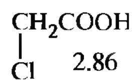
20.32 Coloque los compuestos de cada uno de los apartados siguientes por orden creciente de acidez.

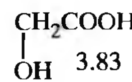
(a) Fenol, etanol, ácido acético. **(b)** Ácido p-toluensulfónico, ácido acético, ácido cloroacético.
(c) Ácido benzoico, ácido o-nitrobenzoico, ácido m-nitrobenzoico.
(d) Ácido butírico, ácido α-bromobutírico, ácido β-bromobutírico.

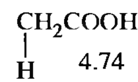
20.33 ¿Qué conclusiones se pueden deducir a partir de los valores de pK_a que se indican para los siguientes compuestos?



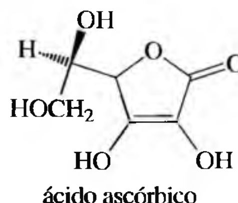








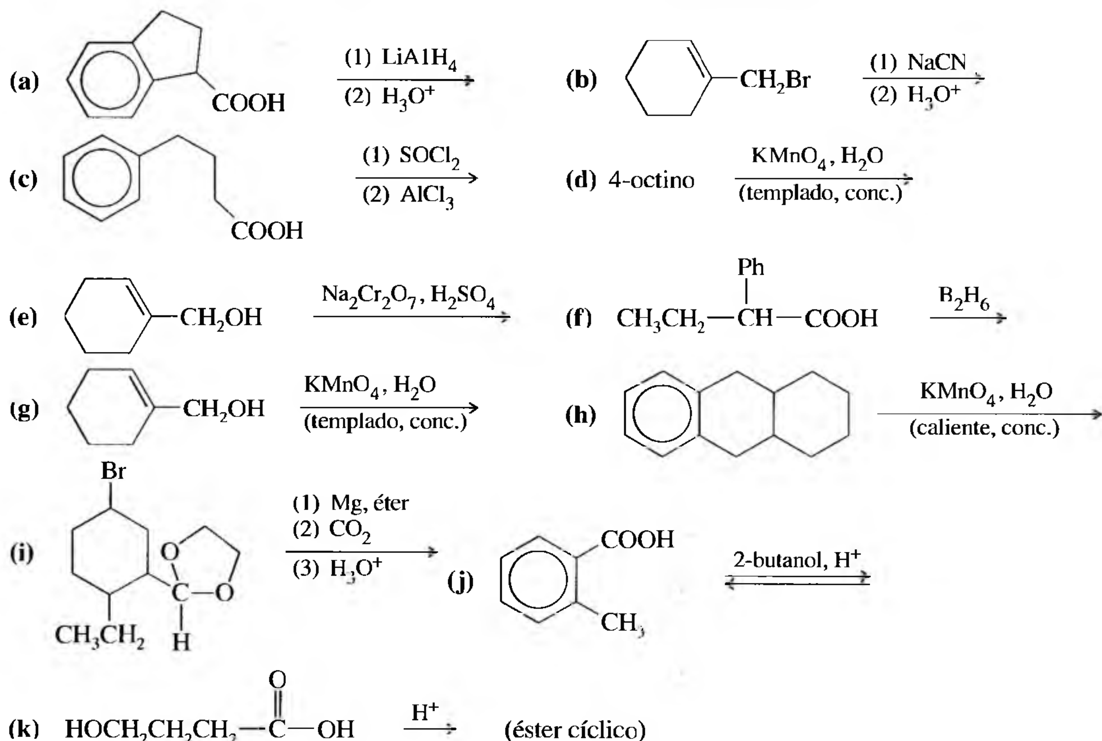
20.34 Sabiendo que la estructura del ácido ascórbico (vitamina C) es:



ácido ascórbico

(a) ¿El ácido ascórbico es un ácido carboxílico?
(b) Compare la fuerza de la acidez del ácido ascórbico (p$K_a = 4.71$) con la del ácido acético.
(c) Prediga qué protón del ácido ascórbico es el más ácido.
(d) Represente la forma en que el ácido ascórbico está presente en el organismo (solución acuosa, pH = 7.4).

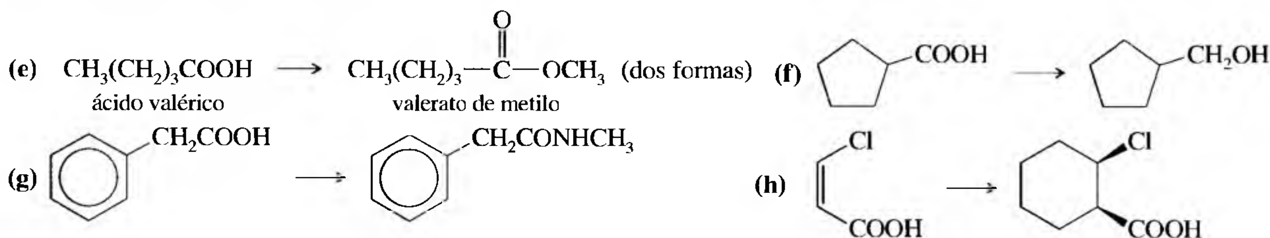
20.35 Prediga los productos, en el caso de que se formen, de las siguientes reacciones:



20.36 Explique cómo llevaría a cabo, con eficacia, las siguientes síntesis (se puede utilizar cualquier reactivo que sea necesario):

(a) *E*-1-bromo-2-buteno ⟶ ácido *E*-3-pentenoico (dos formas) **(b)** 3-hexeno ⟶ ácido propanoico

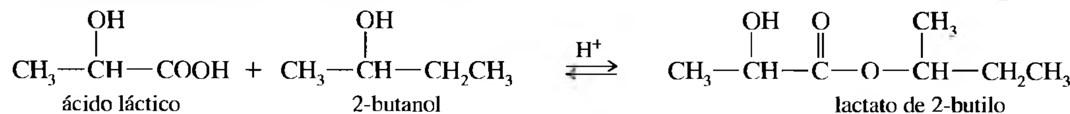
(c) 2-butenal ⟶ ácido 2-butenoico **(d)** ácido hexanoico ⟶ hexanal



20.37 Explique cómo llevaría a cabo las extracciones. utilizando un embudo de decantación, para separar una mezcla de los siguientes compuestos:

(a) ácido benzoico **(b)** fenol **(c)** alcohol bencílico **(d)** anilina

20.38 Cuando se esterifica el ácido (*S*)-láctico puro con el racémico 2-butanol, se obtiene lactato de 2-butilo, con la siguiente estructura:

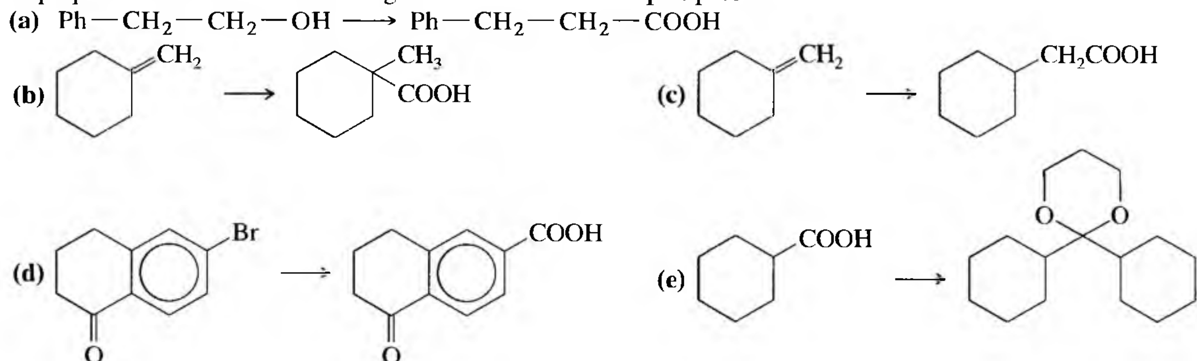


(a) Represente las estructuras tridimensionales de los dos estereoisómeros que se forman, especificando la configuración en cada átomo de carbono asimétrico. El uso de los modelos moleculares será de gran utilidad.

(b) Determine la relación entre los dos estereoisómeros que se han representado.

20.39 Explique cómo llevaría a cabo las siguientes síntesis en múltiples pasos:

(a) $Ph—CH_2—CH_2—OH \longrightarrow Ph—CH_2—CH_2—COOH$



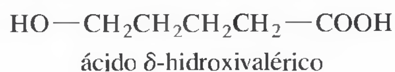
***20.40** A continuación se representan los espectros de IR, RMN y de masas de un compuesto orgánico.

(a) Considere cada espectro individualmente y diga qué características de la molécula se deducen a partir de él.

(b) Proponga una estructura para el compuesto. e indique la relación que hay entre la estructura y los datos espectrales.

***(c)** Explique por qué en el espectro de RMN de protón hay una señal importante que no aparece.

20.41 En presencia de trazas de ácido, el ácido δ-hidroxivalérico forma un éster cíclico (lactona).



ácido δ-hidroxivalérico

(a) Represente la estructura de la lactona, denominada δ-valerolactona.

(b) Proponga un mecanismo para la formación de δ-valerolactona.

20.42 Un cloruro de ácido reacciona con un alcohol para formar un éster.

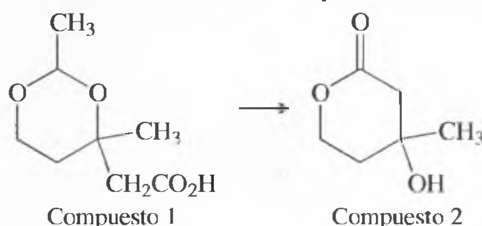


Un cloruro de ácido también reacciona con una molécula de ácido carboxílico. El producto es un anhídrido de ácido.



Proponga un mecanismo para la reacción del cloruro de benzoilo (PhCOCl) con ácido acético e indique la estructura del anhídrido que se forma.

***20.43** Un estudiante sintetizó el Compuesto 1, representado a continuación. Para purificar el compuesto, lo extrajo con una base acuosa y, a continuación, acidificó la solución para protonar el ácido y así poder volver a extraerlo en éter. Cuando evaporó el éter, encontró que el producto se había transformado completamente en el Compuesto 2.

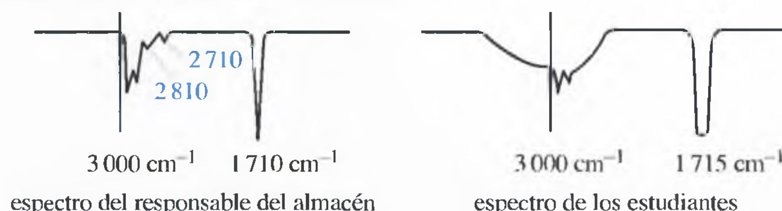


(a) ¿Qué grupo funcional forma parte del anillo del Compuesto 1?, ¿y del Compuesto 2?
(b) ¿Cuántos átomos de carbono hay en el Compuesto 1?, ¿y en el Compuesto 2? ¿Qué ha pasado con el resto de átomos de carbono?
(c) ¿Cuándo se produjo la reacción, cuando el estudiante añadió la base o cuando añadió el ácido?
(d) Proponga un mecanismo para la transformación del Compuesto 1 en el Compuesto 2.

***20.44** La acidez relativa de los ácidos carboxílicos (y, por deducción, las estabilidades de sus iones carboxilato) se han utilizado para comparar las propiedades de los sustituyentes donadores de electrones y sustractores de electrones. Estos estudios son particularmente útiles a la hora de distinguir entre los efectos de resonancia e inductivos en las estabilidades de compuestos e iones. Ejemplos:
(a) El grupo fenilo es un *orto, para*-director mediano en la sustitución electrofílica aromática. El grupo fenilo, ¿es donante o sustractor de electrones en la S_EA?
(b) El pK_a del ácido fenilacético es de 4.31, lo que indica que el ácido fenilacético es un ácido más fuerte que el ácido acético. El grupo fenilo, ¿es donante o sustractor de electrones en la ionización del ácido fenilacético? ¿Cómo se podría explicar esta aparente contradicción?
(c) El ácido 4-metoxibenzoico es un ácido más débil que el ácido benzoico, pero el ácido metoxiacético es un ácido más fuerte que el ácido acético. Explique esta aparente contradicción.
(d) Los grupos metilo generalmente son donantes de electrones, el ácido propanoico es un ácido más débil que el ácido acético. El ácido 2,6-dimetilbenzoico es un ácido *más fuerte* que el ácido benzoico, mientras que el 2,6-dimetilfenol es un ácido más débil que el fenol. Explique el por qué de estos resultados experimentales contradictorios.

20.45 (Historia real.) El responsable de un almacén de productos químicos orgánicos estaba preparando muestras problema para un experimento de «Cetonas y Aldehídos». Añadió dos gotas de las sustancias desconocidas en dos tubos de ensayo y los dejó durante varios días hasta que los pudiera necesitar. Sin embargo, una de las muestras desconocidas fue mal interpretada por los estudiantes. Esta muestra fue tomada de una botella etiquetada como «Heptaldehído». El responsable del almacén realizó un espectro de IR del líquido de la botella y encontró un pico agudo de tensión, correspondiente a un grupo carbonilo de alrededor de 1 710 cm^{-1} y otro pequeño de entre 2 710 y 2 810 cm^{-1}.

Los estudiantes hicieron la observación de que sus espectros no presentaban picos a 2 710 o 2 810 cm^{-1}, pero presentaba un pico de absorción ancho centrado de alrededor de 3 000 cm^{-1} y un pico correspondiente al grupo carbonilo de alrededor de 1715 cm^{-1}. Además, sus muestras eran solubles en una disolución acuosa diluida de hidróxido de sodio.
(a) Identifique el compuesto que hay en la botella y el de los tubos de ensayo.
(b) Explique las discrepancias entre los resultados del espectro que realizó el responsable del almacén y el que realizaron los estudiantes.
(c) Sugiera cómo se podría evitar en el futuro esta confusión.

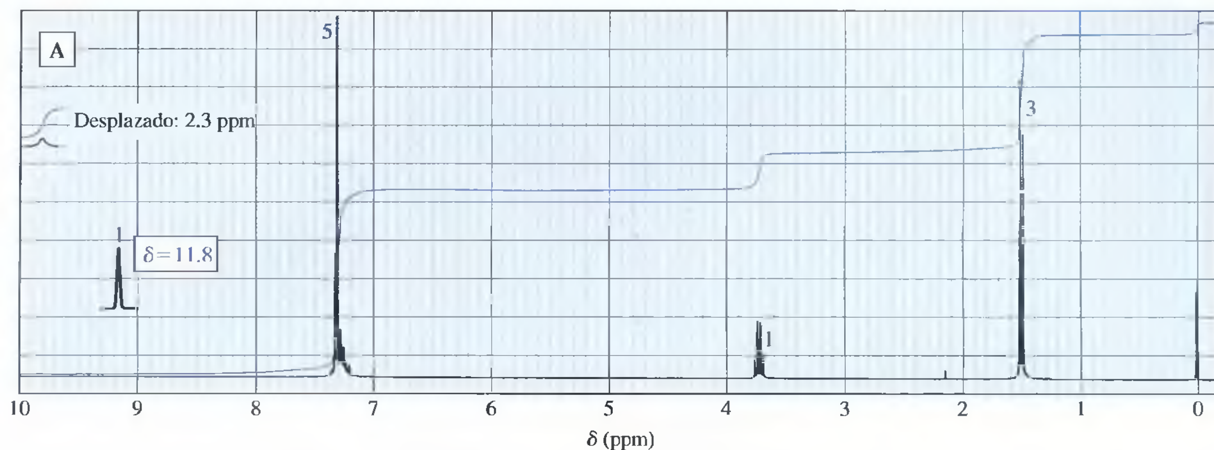


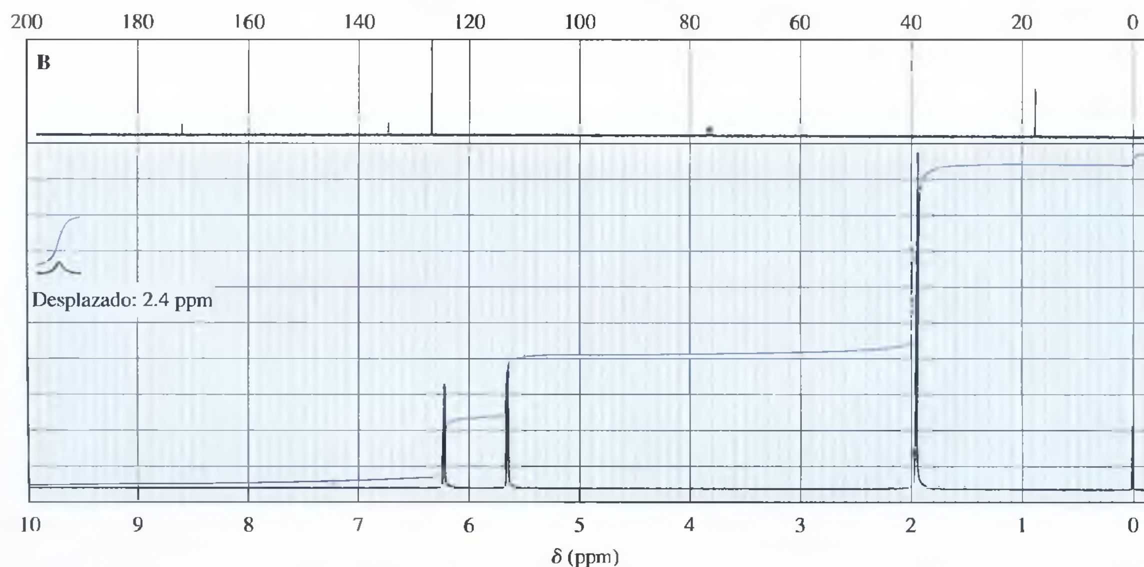
espectro del responsable del almacén — espectro de los estudiantes

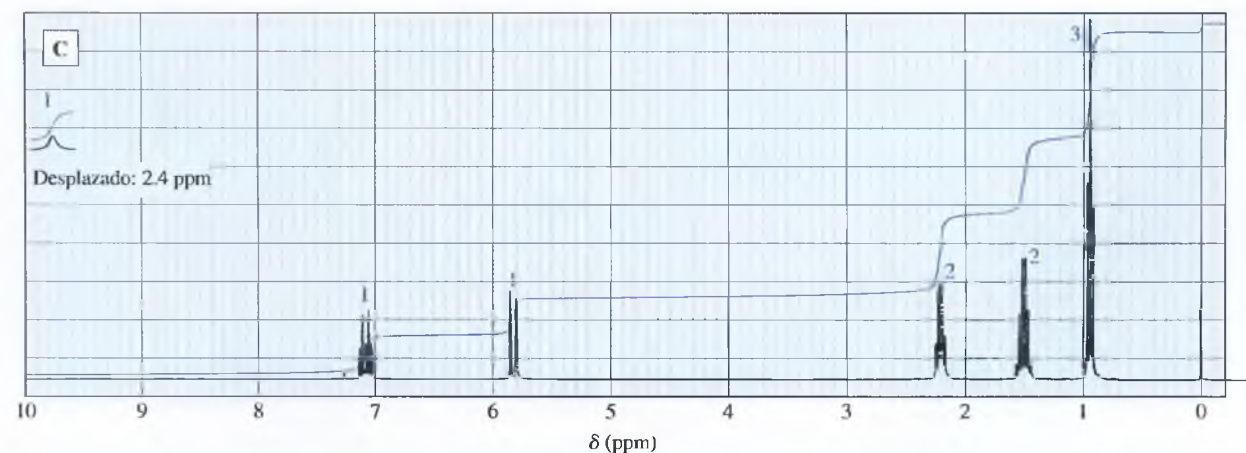
*20.46 El fármaco antidepresivo *tranilcipromina* es una amina primaria con el grupo amino en un anillo de ciclopropano. Explique cómo transformaría el ácido (*E*)-cinámico en tranilcipromina. (*Sugerencia*: el grupo ciclopropilo es un sustrato S_N2 pobre, al igual que los grupos terciarios. Considere las reacciones en las que se puedan obtener aminas primarias con grupos alquilo terciarios.)



20.47 El siguiente espectro de RMN corresponde a compuestos de fórmulas (A) $C_9H_{10}O_2$, (B) $C_4H_6O_2$ y (C) $C_6H_{10}O_2$, respectivamente. Proponga sus estructuras e indique su relación con las absorciones observadas.

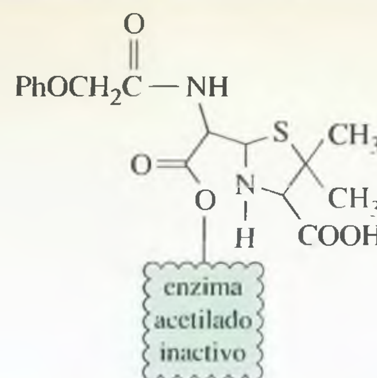






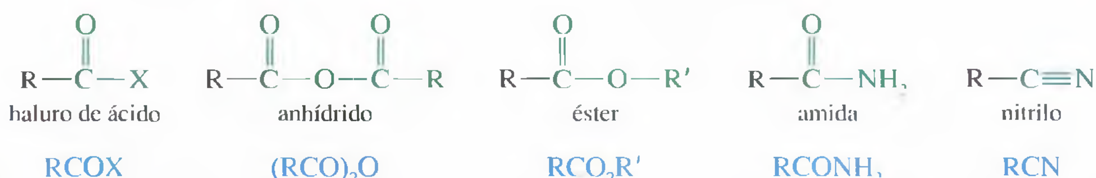
CAPÍTULO 21

Derivados de los ácidos carboxílicos



21.1 Introducción

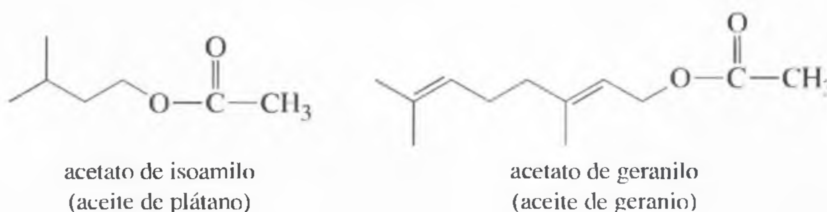
Los derivados de los ácidos carboxílicos son compuestos con grupos funcionales que se pueden transformar en ácidos carboxílicos mediante una hidrólisis ácida o básica. Los derivados más importantes son los ésteres, las amidas y los nitrilos. Los haluros de ácido y los anhídridos también están incluidos en este grupo, a pesar de que se suele pensar en ellos como en formas activadas de los ácidos, en lugar de en compuestos completamente diferentes.



Muchos de los avances en química orgánica se deben a la utilización de derivados de los ácidos carboxílicos. Las proteínas están enlazadas mediante grupos funcionales amida y se han obtenido amidas sintéticas que emulan las propiedades de las proteínas. Por ejemplo, el Nylon que se utiliza para elaborar fibras textiles es una poliamida sintética similar a la proteína de la tela de araña. Todos los antibióticos del tipo de la penicilina y la cefalosporina son amidas con propiedades antimicrobianas mejoradas con respecto a los antibióticos naturales inicialmente descubiertos.

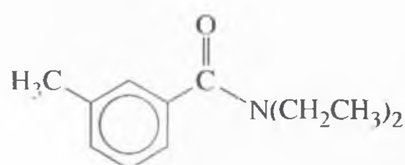
Igual que las amidas, los ésteres también se encuentran en la naturaleza y se obtienen en la industria química. Las grasas animales y los aceites vegetales son mezclas de ésteres, lo mismo que las ceras, como la cera de abeja y el esperma de ballena. Las plantas suelen sintetizar ésteres que dan olor y sabor a sus frutos y flores. Además de la obtención de ésteres sintéticos como saborizantes, esencias y lubricantes, también se obtienen poliésteres sintéticos como la fibra de Dacron® que se utiliza en la industria textil o la película de poliéster del tipo Mylar® que se utiliza en la fabricación de las cintas de magnetófono.

A continuación se representan algunos ejemplos de ésteres y amidas naturales. El acetato de isoamilo es el responsable del olor característico de los plátanos, y el acetato de geranilo se encuentra en el aceite de rosas, geranios y otras muchas flores. La *N,N*-dietil-*meta*-toluamida (DEET®) es uno de los mejores repelentes de insectos que se conocen. La penicilina G es uno de los antibióticos que revolucionaron la medicina moderna.

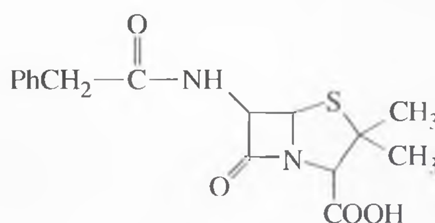


acetato de isoamilo (aceite de plátano)

acetato de geranilo (aceite de geranio)



N,N-dietil-*meta*-toluamida



penicilina G

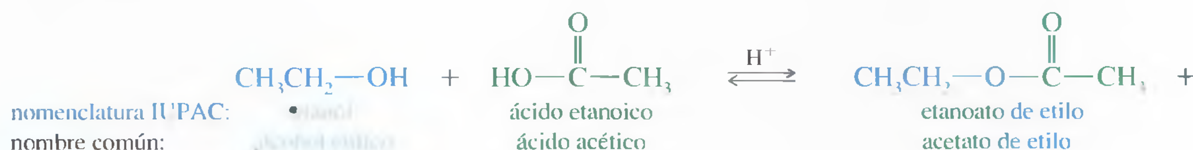
21.2 Estructura y nomenclatura de los derivados de ácido

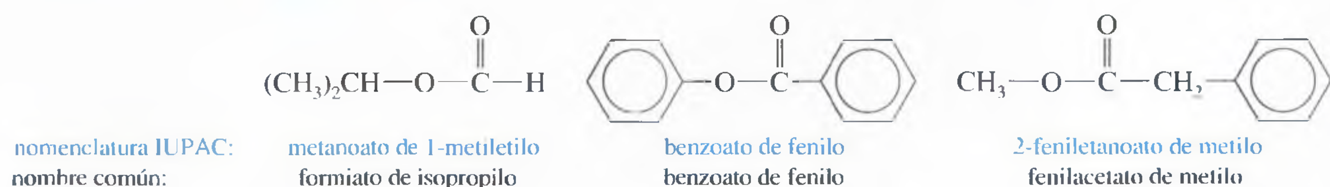
21.2A Ésteres de ácidos carboxílicos

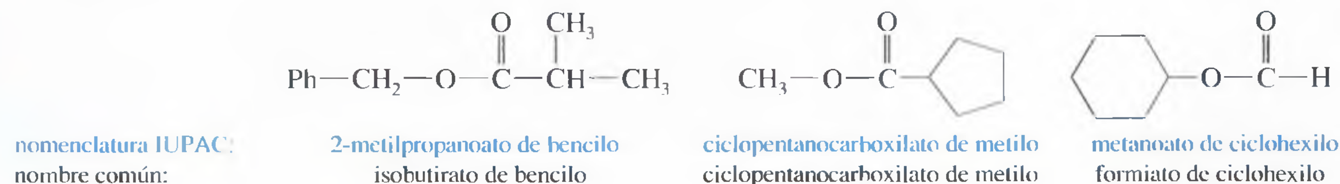
Los **ésteres** son derivados de los ácidos carboxílicos en los que se ha sustituido el grupo hidroxilo (—OH) por un grupo alcóxido (—OR). Un éster es una combinación de un ácido carboxílico y un alcohol, con la pérdida de una molécula de agua. Ya se ha visto que los ésteres se pueden formar mediante la esterificación de Fischer de un ácido con un alcohol (Sección 20.10).



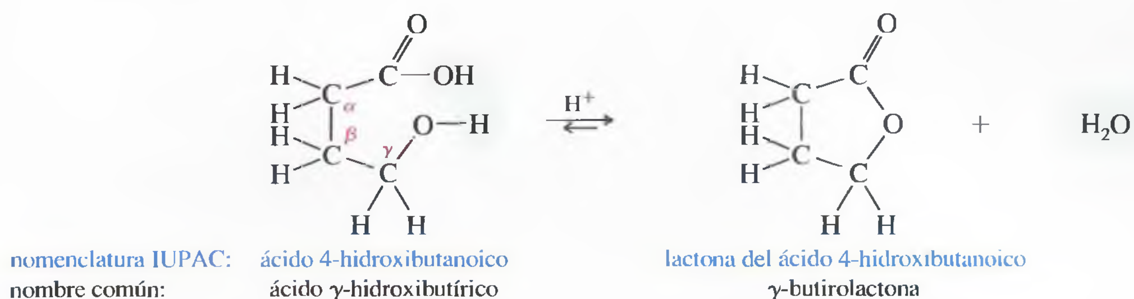
Para nombrar los ésteres se utilizan dos palabras que reflejan su estructura compuesta. La primera palabra deriva del grupo *carboxilato* del ácido carboxílico y la segunda palabra, del grupo *alquilo* del alcohol. En la nomenclatura de la IUPAC estos dos nombres derivan de los nombres del grupo alquilo y carboxilato según la IUPAC, mientras que el nombre común deriva de los nombres comunes de cada uno de ellos. A continuación se nombran distintos ésteres:



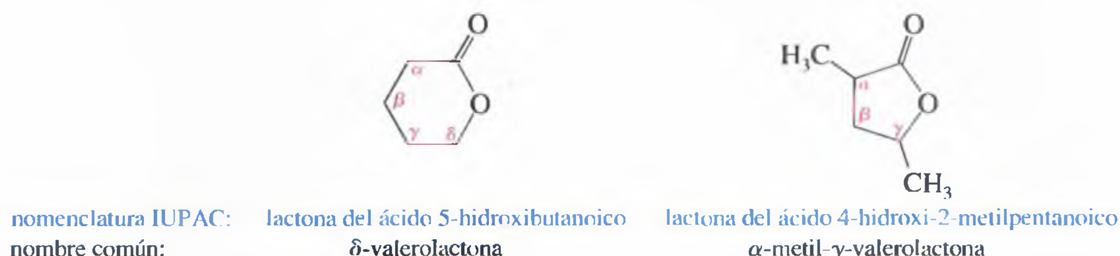




Lactonas A los ésteres cíclicos se les denomina **lactonas**. Una lactona se forma a partir de un hidroxiácido de cadena abierta en el que el grupo hidroxilo reacciona con el grupo ácido para formar un éster.

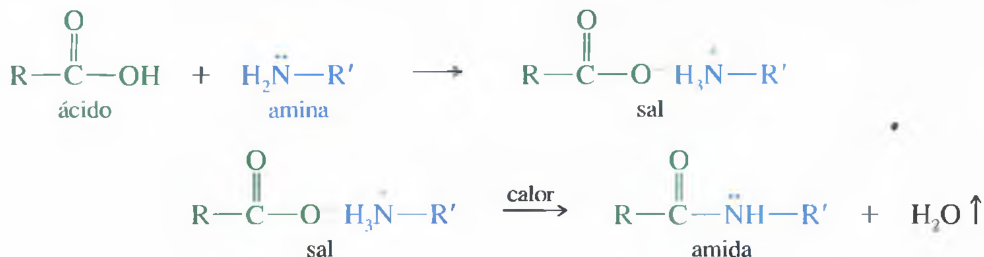


En la nomenclatura de la IUPAC se añade al término *lactona* el nombre del ácido a partir del cual se forma. En los nombres comunes de las lactonas, usados con más frecuencia, se sustituye la terminación *-ico* del hidroxiácido por *-olactona*, indicando mediante una letra griega el átomo de carbono al que iba enlazado el grupo hidroxilo con el que se cierra el anillo. Los sustituyentes se nombran de la misma forma que los del ácido del que derivan.



21.2B Amidas

Una **amida** se forma a partir de un ácido carboxílico y amoniaco o una amina. Un ácido reacciona con una amina para formar un carboxilato de amonio. Cuando se calienta esta sal por encima de 100°C, se obtiene la amina y se libera agua en forma de vapor.

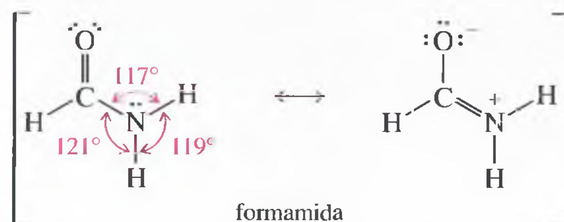


La estructura de las amidas sencillas presenta un par de electrones no enlazantes en el átomo de nitrógeno; sin embargo, al contrario que las aminas, las amidas son bases muy débiles, por lo que al grupo amida se le suele considerar neutro. Se requiere un ácido fuerte concentrado para protonar a una amida. La protonación se produce en el átomo de oxígeno del grupo carbonilo en lugar de hacerlo en el nitrógeno. La débil basicidad se puede explicar representando la amida como un híbrido de resonancia de la estructura convencional y una estructura con un doble enlace entre el carbono y el nitrógeno.



Mediante esta representación de la resonancia se puede predecir que el átomo de nitrógeno de la amida tiene estructura plana debido a la hibridación sp^2, lo que permite la

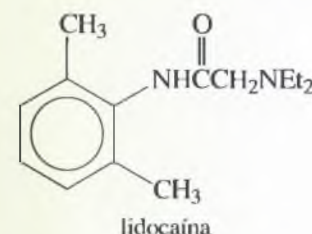
formación de un enlace pi con el átomo de carbono del grupo carbonilo. Por ejemplo, la formamida tiene una estructura plana igual que un alqueno. El enlace C—N tiene el carácter de doble enlace parcial, con una barrera rotacional de 18 kcal/mol (75 kJ/mol).

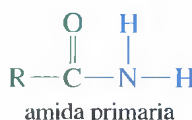


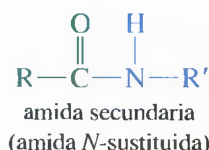
formamida

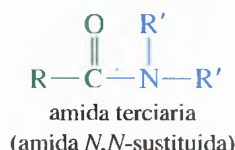
A las amidas de fórmula R—CO—NH_2 se las denomina **amidas primarias** ya que sólo tienen un átomo de carbono enlazado al nitrógeno del grupo amida. A las amidas con un grupo alquilo en el nitrógeno (R—CO—NHR′) se las denomina **amidas secundarias** o **amidas *N*-sustituidas**. A las amidas con dos grupos alquilo enlazados al nitrógeno de la amida (R—CO—NHR_2′) se las denomina **amidas terciarias** o **amidas *N,N*-disustituidas**.

Muchos de los anestésicos locales son amidas. La lidocaína, prototipo de este tipo de drogas, es la que se utiliza más.

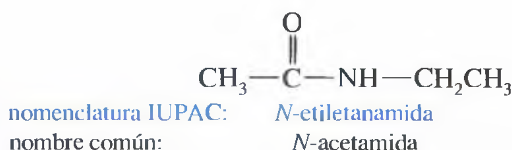

lidocaína

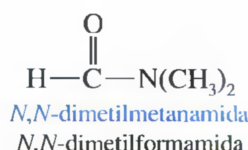

amida primaria

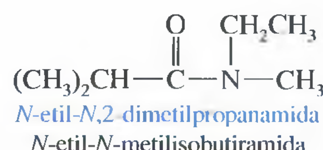

amida secundaria (amida *N*-sustituida)


amida terciaria (amida *N,N*-sustituida)

Para nombrar una amida primaria, se añade al nombre de la cadena carbonada la terminación *-amida*. En el caso de las amidas secundarias y terciarias, antes de nombrar la amida se nombran los radicales que sustituyen a los hidrógenos enlazados al nitrógeno indicando su posición con la letra *N*-.

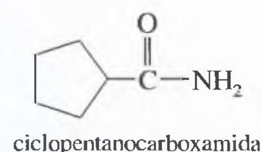


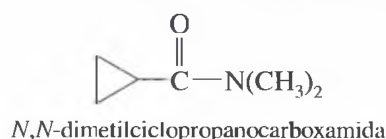


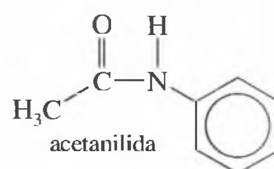


nomenclatura IUPAC:	*N*-etiletanamida	*N,N*-dimetilmetanamida	*N*-etil-*N*,2-dimetilpropanamida
nombre común:	*N*-acetamida	*N,N*-dimetilformamida	*N*-etil-*N*-metilisobutiramida

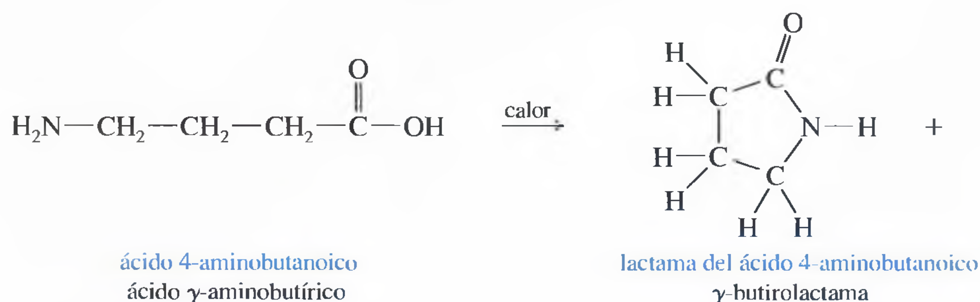
Cuando las amidas derivan de ácidos que se nombran como ácidos cicloalcanocarboxílicos, se nombran utilizando el sufijo *-carboxamida*. Algunas amidas, como la acetanilida, tienen nombres históricos que todavía se utilizan.


ciclopentanocarboxamida

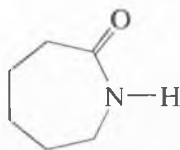

N,N-dimetilciclopropanocarboxamida

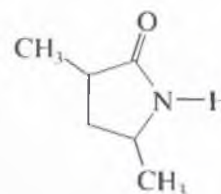

acetanilida

Lactamas A las amidas cíclicas se las denomina **lactamas**. Las lactamas se forman a partir de aminoácidos, por reacción intramolecular del grupo amino con el grupo carboxílico para dar lugar al grupo amida. Las lactamas se nombran igual que las lactonas, añadiendo el término *lactama* al final del nombre dado por la IUPAC al ácido del que derivan. Los nombres comunes de las lactamas se forman cambiando la termianción *-ico* del aminoácido por *-olactama*.



nomenclatura IUPAC:	ácido 4-aminobutanoico	lactama del ácido 4-aminobutanoico
nombre común:	ácido γ-aminobutírico	γ-butirolactama



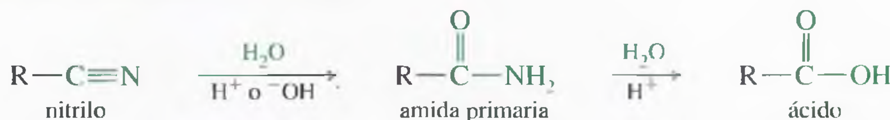


nomenclatura IUPAC:	lactama del ácido 3-aminopropanoico	lactama del ácido 6-aminohexanoico	lactama del ácido 4-amino-2-metilpentanoico
nombre común:	β-propiolactama	ε-caprolactama	α-metil-γ-valerolactama

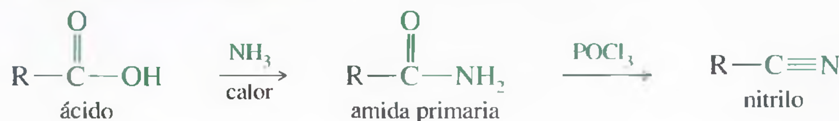
21.2C Nitrilos

Los **nitrilos** contienen el **grupo ciano,** —C≡N. A pesar de que los nitrilos no contienen el grupo carbonilo de los ácidos carboxílicos, se clasifican como derivados de ácidos, ya que se hidrolizan para dar lugar a ácidos carboxílicos y se pueden sintetizar por deshidratación de las amidas.

Hidrólisis para formar un ácido



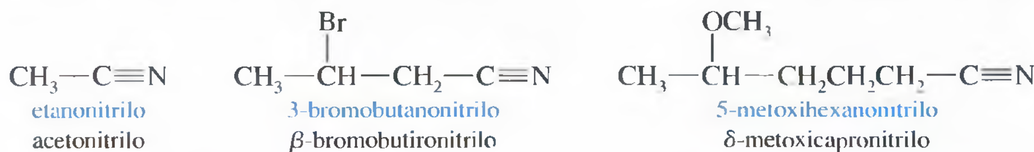
Síntesis a partir de un ácido



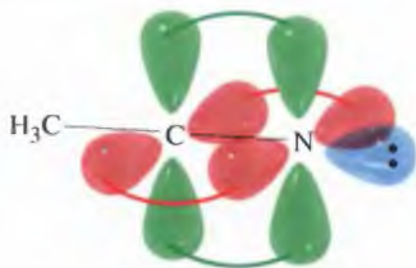
Tanto el átomo de carbono como el de nitrógeno del grupo ciano tienen hibridación *sp* y el ángulo de enlace R—C≡N es de 180° (lineal). La estructura de un nitrilo es similar a la de un alquino terminal, excepto en que el átomo de nitrógeno del nitrilo tiene un par de electrones solitario en lugar del hidrógeno acetilénico del alquino. En la Figura 21.1 se comparan las estructuras del acetonitrilo y del propino.

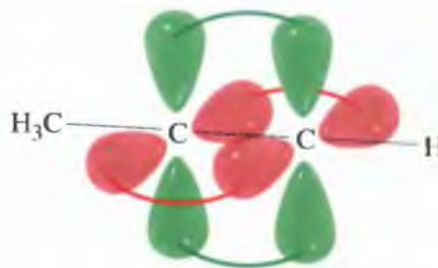
A pesar de que en los **nitrilos** hay un par de electrones solitario en el nitrógeno, el nitrilo no es muy básico. Los nitrilos suelen tener un pK_b de alrededor de 24, por lo que se necesita una solución de ácido fuerte concentrado para protonarlos. Esta falta de basicidad se puede explicar observando que el par de electrones reside en el orbital híbrido *sp*, con un 50% de carácter *s*. Este orbital está próximo al núcleo y los electrones están fuertemente enlazados, y se ceden o comparten con dificultad.

Para nombrar un nitrilo se añade al nombre de la cadena carbonada la terminación *-nitrilo* (tanto en el caso de la nomenclatura de la IUPAC como en el del nombre común).



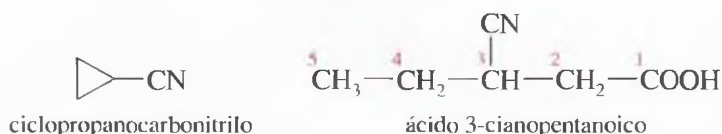
nomenclatura IUPAC:	etanonitrilo	3-bromobutanonitrilo	5-metoxihexanonitrilo
nombre común:	acetonitrilo	β-bromobutironitrilo	δ-metoxicapronitrilo





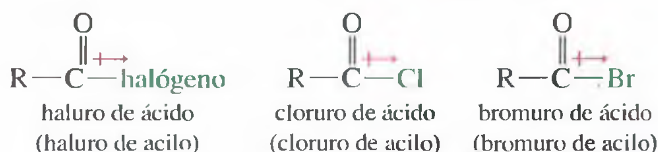
▶ **Figura 21.1**
Comparación de las estructuras electrónicas del acetonitrilo y del propino (metilacetileno). En los dos compuestos, los átomos que forman los extremos del triple enlace tienen hibridación *sp* y los ángulos de enlace son de 180°. En lugar del átomo de hidrógeno acetilénico, el nitrilo tiene un par solitario de electrones en el orbital *sp* del nitrógeno.

El el caso de los ácidos cicloalcanocarboxílicos, los correspondientes nitrilos se nombran utilizando el sufijo *-carbonitrilo*. El grupo —C≡N también se puede nombrar como sutituyente, en cuyo caso se denomina *grupo ciano*.

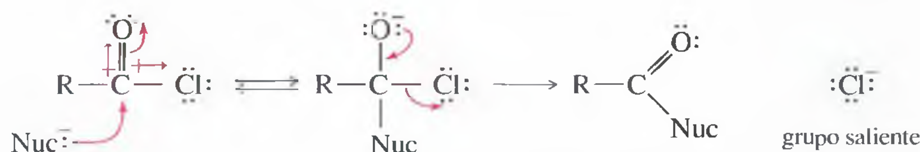


21.2D Haluros de ácido

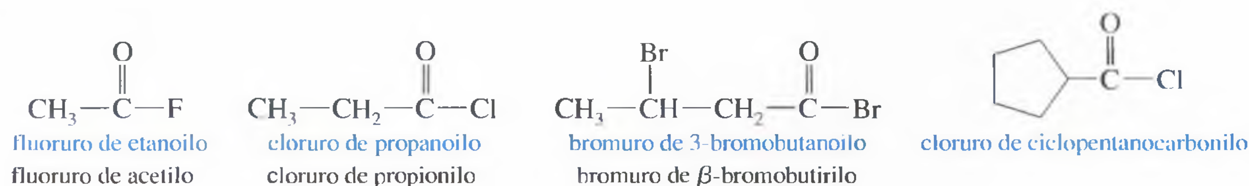
Los **haluros de ácido**, también denominados **haluros de acilo**, son derivados activados que se utilizan en la síntesis de compuestos acilados como los ésteres, las amidas y los acilbencenos (en la acilación de Friedel-Crafs). Los haluros de acilo más frecuentes son los cloruros de acilo (cloruros de ácido) por lo que generalmente se utilizarán cloruros de ácido como ejemplos.



El átomo de halógeno de un haluro de acilo sustrae inductivamente densidad electrónica del átomo de carbono del grupo carbonilo, aumentando su naturaleza electrofílica y haciendo a los haluros de acilo particularmente reactivos respecto a la sustitución nucleofílica del grupo acilo. El ión haluro también actúa como un buen grupo saliente.



Un haluro de ácido se nombra sustituyendo la palabra *ácido* por el nombre del haluro y el sufijo *-ico* por *-ilo*. Cuando los ácidos se nombran como ácidos alcanocarboxílicos, los cloruros de ácido se nombran añadiendo a la cadena carbonada la terminación *-carbonilo*.

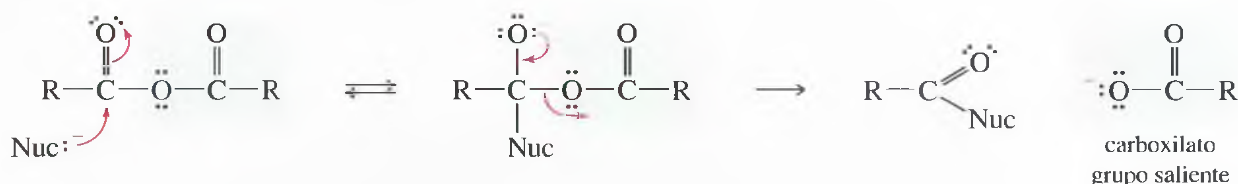


21.2E Anhídridos de ácido

La palabra **anhídrido** significa «sin agua». Un anhídrido de ácido se obtiene a partir de dos moléculas de ácido por la pérdida de una molécula de agua. La adición de agua a un anhídrido regenera dos moléculas del ácido carboxílico.

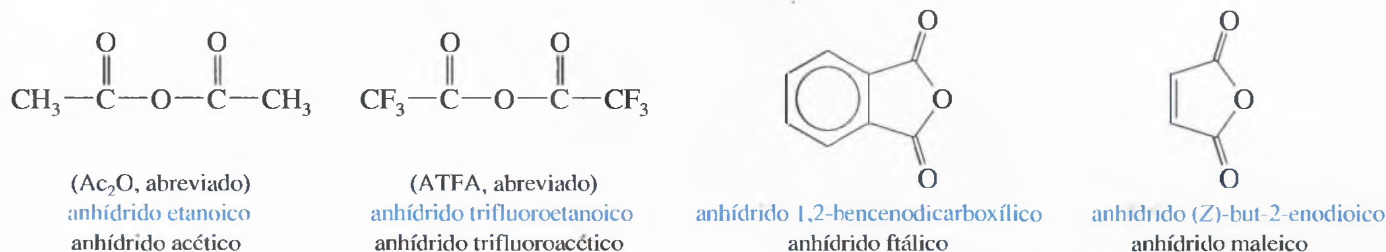


De la misma forma que los haluros de ácido, los anhídridos son derivados activados de los ácidos carboxílicos, a pesar de que los anhídridos no son tan reactivos como los haluros de ácido. En un cloruro de ácido, el átomo de cloro activa el grupo carbonilo y actúa como grupo saliente. En un anhídrido, el grupo carboxilato realiza estas dos funciones:



La mitad de una unidad de anhídrido de ácido se pierde como grupo saliente. Si el ácido es caro, no se suele utilizar el anhídrido como forma activada para obtener un derivado, sino que el cloruro de ácido es una alternativa más eficaz, ya que el cloruro es el grupo saliente. Los anhídridos principalmente se utilizan cuando son baratos y fácilmente asequibles. Los que se utilizan con más frecuencia son los anhídridos acético, ftálico, succínico y maleico. Los diácidos generalmente forman anhídridos cíclicos, especialmente cuando se obtienen anillos de cinco o seis miembros.

Para nombrar los anhídridos se sustituye la palabra *ácido* por *anhídrido*, tanto en la nomenclatura de la IUPAC (se utiliza con poca frecuencia) como en los nombres comunes. En los siguientes ejemplos se dan los nombres de algunos de los anhídridos más frecuentes:



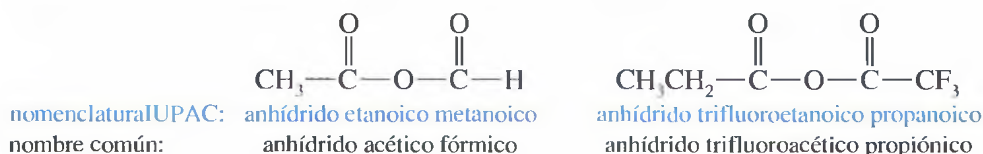
(Ac_2O, abreviado) anhídrido etanoico, anhídrido acético

(ATFA, abreviado) anhídrido trifluoroetanoico, anhídrido trifluoroacético

anhídrido 1,2-bencenodicarboxílico, anhídrido ftálico

anhídrido (*Z*)-but-2-enodioico, anhídrido maleico

A los anhídridos que están formados por dos ácidos diferentes se les denomina **anhídridos mixtos** y se nombran utilizando los nombres de los ácidos individuales.



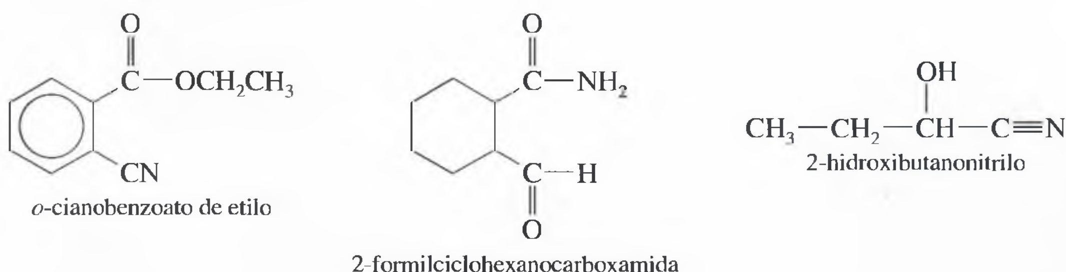
nomenclatura IUPAC:	anhídrido etanoico metanoico	anhídrido trifluoroetanoico propanoico
nombre común:	anhídrido acético fórmico	anhídrido trifluoroacético propiónico

21.2F Nomenclatura de compuestos multifuncionales

Después de estudiar diferentes grupos funcionales, se ha de saber qué grupo funcional de un compuesto multifuncional es el «principal» y qué grupos se nombrarán como sustituyentes. Para elegir el grupo principal, que dará lugar al nombre de la cadena, se utilizan las prioridades siguientes, establecidas por la IUPAC:

ácido > éster > amida > nitrilo > aldehído > cetona > alcohol > amina > alqueno > alquino

En la Tabla 21.1 se resumen estas prioridades, junto con los sufijos que se utilizan para los grupos principales y los prefijos que se utilizan para los sustituyentes. En los siguientes ejemplos se ponen de manifiesto estas prioridades:



o-cianobenzoato de etilo

2-formilciclohexanocarboxamida

2-hidroxibutanonitrilo

TABLA 21.1 Resumen de la nomenclatura de los grupos funcionales

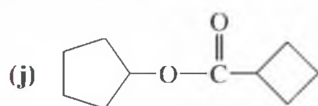
Grupo funcional	Nombre como grupo principal	Nombre como sustituyente
Grupos principales en orden de prioridad decreciente		
ácidos carboxílicos	ácido -oico	carboxi[a]
ésteres	-oato	alcoxicarbonilo[a]
amidas	-amida	amido[a]
nitrilos	-nitrilo	ciano
aldehídos	-al	formilo
cetonas	-ona	oxo
alcoholes	-ol	hidroxi
aminas	-amina	amino
alquenos	-eno	alquenilo
alquinos	-ino	alquinilo
alcanos	-ano	alquilo
éteres		alcoxi
haluros		halo

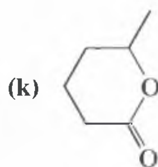
[a] Denota que su utilización no es frecuente.

PROBLEMA 21.1

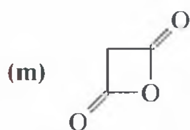
Nombre los siguientes derivados de ácidos carboxílicos, diciendo, si es posible, el nombre común y el de la IUPAC:

(a) $PhCOOCH_2CH(CH_3)_2$ **(b)** $PhOCHO$
(c) $PhCH(CH_3)COOCH_3$ **(d)** $PhNHCOCH_2CH(CH_3)_2$
(e) $CH_3CONHCH_2Ph$ **(f)** $CH_3CH(OH)CH_2CN$
(g) $(CH_3)_2CHCH_2COBr$ **(h)** $Cl_2CHCOCl$
(i) $(CH_3)_2CHCOOCHO$

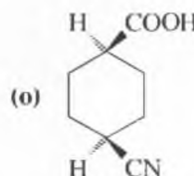
(j) 

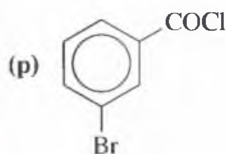
(k) 

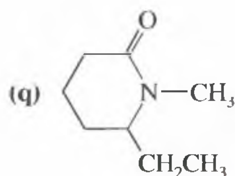
(l) 

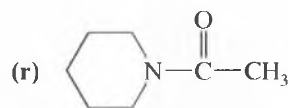
(m) 

(n) 

(o) 

(p) 

(q) 

(r) 

(*Sugerencia:* nómbrelo como un derivado de la piperidina.)

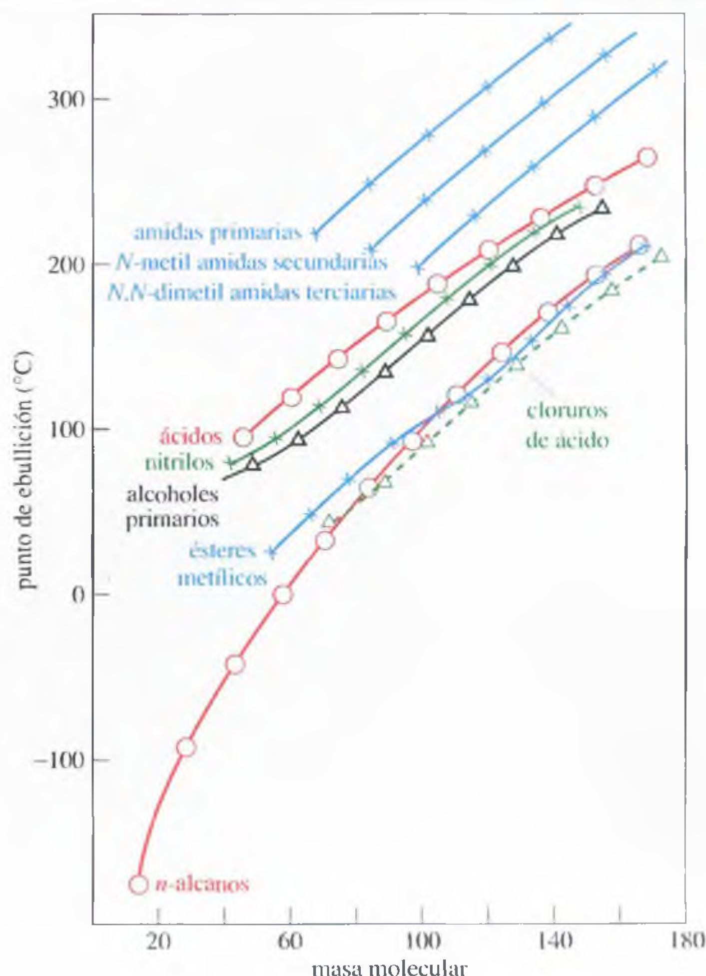
21.3 Propiedades físicas de los derivados de ácidos carboxílicos

21.3A Puntos de ebullición y de fusión

En la Figura 21.2 se representa un gráfico de los puntos de ebullición de los derivados de ácidos simples frente a sus masas moleculares. Para poder compararlos, también se incluyen los de los *n*-alcanos. Se puede observar que los ésteres y los cloruros de ácido tienen puntos de ebullición parecidos a los de los alcanos lineales de masa molecular semejante. Estos derivados de ácido contienen grupos carbonilo muy polarizados, pero la polaridad del grupo carbonilo no influye mucho en los puntos de ebullición (Sección 18.4).

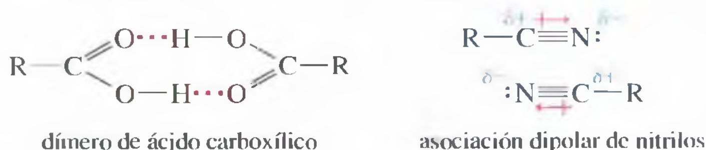
Los ácidos carboxílicos están fuertemente unidos mediante enlaces de hidrógeno, formando dímeros, en fase líquida, por lo que los puntos de ebullición son altos. Los

Ejemplos (M = 55-60)	pe (°C)
$CH_3—C(=O)—NH_2$	222
$CH_3—C(=O)—OH$	118
$CH_3CH_2CH_2OH$	97
$CH_3CH_2—C\equiv N$	97
$H—C(=O)—OCH_3$	32
$CH_3CH_2CH_2CH_3$	0



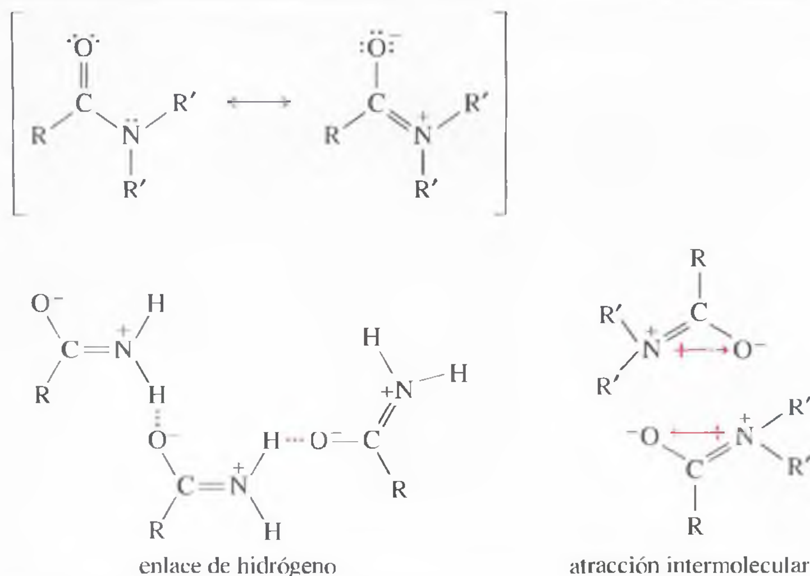
▲ **Figura 21.2**
Representación de los puntos de ebullición de los derivados de ácido frente a sus masas moleculares. Se incluyen los alcoholes y los alcanos lineales como referencia para la comparación.

nitrilos también tienen puntos de ebullición más altos que los ésteres y cloruros de ácido de masas moleculares similares, y esto se debe a una fuerte asociación dipolar entre los grupos ciano de moléculas vecinas.



Las amidas, sorprendentemente, tienen puntos de ebullición y de fusión altos comparados con otros compuestos de masas moleculares similares. En la Figura 21.3 se puede apreciar los fuertes enlaces de hidrógeno que presentan las amidas primarias y secundarias. La representación por resonancia muestra una carga negativa parcial en el oxígeno y una carga positiva parcial en el nitrógeno. El nitrógeno cargado positivamente polariza el enlace N—H, haciendo que el hidrógeno sea fuertemente electrofílico. Los pares solitarios del oxígeno cargado negativamente son muy efectivos a la hora de formar enlaces de hidrógeno con los hidrógenos del grupo polarizado N—H.

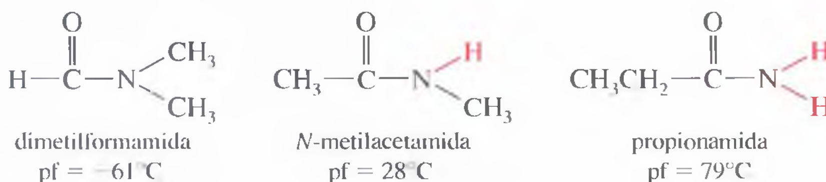
Las amidas terciarias carecen de enlaces N—H, por lo que no pueden participar en enlaces de hidrógeno (a pesar de que aceptan bien los enlaces de hidrógeno); también tienen puntos de ebullición altos, próximos a los de los ácidos carboxílicos de masas



◀ **Figura 21.3**
La representación de las formas resonantes de una amida justifica su fuerte naturaleza polar. Los enlaces de hidrógeno y las atracciones dipolares estabilizan la fase líquida, por lo que los puntos de ebullición son más altos.

moleculares similares. La Figura 21.3 muestra cómo las moléculas de las amidas se atraen fuertemente entre sí, lo que ayuda a estabilizar la fase líquida. La vaporización rompe esta disposición, por lo que la temperatura de ebullición es muy alta.

Los fuertes enlaces de hidrógeno entre las moléculas de las amidas primarias y secundarias también dan lugar a puntos de fusión altos. Por ejemplo, la *N*-metilacetamida (secundaria, con un enlace N—H) tiene un punto de fusión de 28°C, 89° más alto que el punto de fusión (−61°C) de su isómero dimetilformamida (terciaria, sin enlaces N—H). Las amidas primarias tienen dos enlaces N—H para participar en enlaces de hidrógeno, lo que hace que, por ejemplo, la propionamida tenga un punto de fusión de 79°C, unos 50° más alto que su isómero *N*-metilacetamida, secundaria.



21.3B Solubilidad

Los derivados de ácido (ésteres, cloruros de ácido, anhídridos, nitrilo y amidas) son solubles en los disolventes orgánicos más utilizados como alcoholes, éteres, alcanos clorados e hidrocarburos aromáticos; sin embargo, los cloruros de ácido y los anhídridos no se pueden utilizar con disolventes nucleofílicos con el agua y los alcoholes, ya que reaccionan con ellos. Muchos de los ésteres, amidas y nitrilos de masa molecular pequeña son relativamente solubles en agua (Tabla 21.2) debido a que su polaridad es alta y a que forman enlaces de hidrógeno con el agua.

Los ésteres, las amidas terciarias y los nitrilos se utilizan frecuentemente como disolventes en las reacciones orgánicas ya que proporcionan un medio de reacción polar sin grupos O—H o N—H que puedan donar protones o actuar como nucleófilos. El acetato de etilo es un disolvente moderadamente polar con un punto de ebullición de 77°C, lo que hace que sea fácil de separar por evaporación de una mezcla de reacción. El acetonitrilo, la dimetilformamida (DMF) y la N,N-dimetilacetamida (DMA) son disolventes muy polares que solvatan a los iones de forma parecida al agua, pero no tienen la reactividad de los grupos O—H o N—H. Estos tres disolventes son miscibles con el agua y con frecuencia se utilizan mezclados con ella, como disolventes.

TABLA 21.2 Ésteres, amidas y nitrilos que se utilizan comúnmente como disolventes en reacciones orgánicas

Compuesto	Nombre	pf (°C)	pe (°C)	Solubilidad en agua
$CH_3-C(=O)-OCH_2CH_3$	acetato de etilo	−83	77	10%
$H-C(=O)-N(CH_3)_2$	dimetilformamida (DMF)	−61	153	miscible
$CH_3-C(=O)-N(CH_3)_2$	*N,N*-dimetilacetamida (DMA)	−20	165	miscible
$CH_3-C\equiv N$	acetonitrilo	−45	82	miscible

21.4 Espectroscopía de los derivados de ácidos carboxílicos

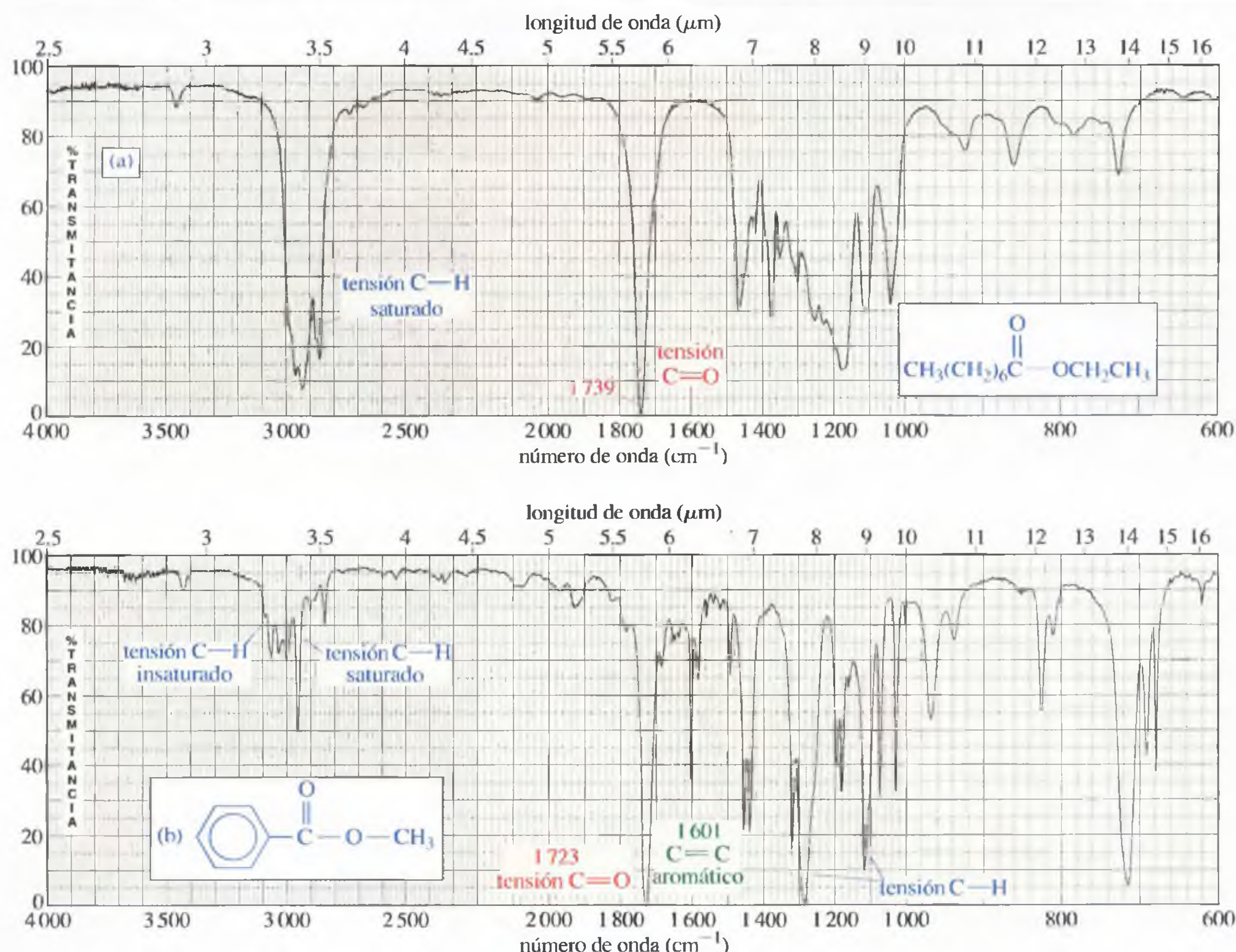
21.4A Espectroscopía infrarroja

Los diferentes tipos de grupos carbonilo tienen absorciones fuertes características a diferentes posiciones en el espectro de infrarrojo. Como consecuencia, la espectroscopía infrarroja con frecuencia es el mejor método para detectar y diferenciar estos derivados de ácidos carboxílicos. En la Tabla 21.3 se resumen las absorciones de IR características de estos grupos funcionales. De la misma forma que en el Capítulo 12, se utilizará la absorción a 1 710 cm^{-1} de cetonas, aldehídos y ácidos carboxílicos simples como estándar para realizar las comparaciones. En los Apéndices 2A y 2B aparece una tabla más completa de las frecuencias de IR características.

Ésteres Los grupos carbonilo de los ésteres absorben a frecuencias relativamente altas, alrededor de 1 735 cm^{-1}. Excepto en el caso de las cetonas cíclicas tensionadas, pocos

TABLA 21.3 Absorciones de tensión IR características de derivados de ácidos

Grupo funcional		Frecuencia	Comentarios
cetona	$R-C(=O)-R$	$C=O$, 1 710 cm^{-1}	más baja si es conjugada, más alta si hay tensión
ácido	$R-C(=O)-OH$	$C=O$, 1 710 cm^{-1}	más baja si es conjugado
		$O-H$, 2 500-3 500 cm^{-1}	ancha, por encima de la tensión $C-H$
éster	$R-C(=O)-O-R'$	$C=O$, 1 735 cm^{-1}	más baja si es conjugado, más alta si hay tensión
amida	$R-C(=O)-N(H)-R'$	$C=O$, 1 640-1 680 cm^{-1}	
		$N-H$, 3 200-3 500 cm^{-1}	dos picos para $R-CO-NH_2$, un pico para $R-CO-NHR'$
cloruro de ácido	$R-C(=O)-Cl$	$C=O$, 1 800 cm^{-1}	frecuencia muy alta
anhídrido de ácido	$R-C(=O)-O-C(=O)-R$	$C=O$, 1 800 y 1 750 cm^{-1}	dos picos
nitrilo	$R-C\equiv N$	$C\equiv N$, 2 200 cm^{-1}	justo por encima de 2 200 cm^{-1}



▲ **Figura 21.4**
Espectros infrarrojos de (a) octanoato de etilo y (b) benzoato de metilo. La frecuencia de tensión del grupo carbonilo de los ésteres sencillos se encuentra alrededor de 1 735 cm^{-1} y las de los ésteres conjugados entre 1 710 y 1 725 cm^{-1}.

grupos funcionales carbonílicos absorben en esta región. Los ésteres también presentan una absorción de tensión del enlace sencillo C—O entre 1 000 y 1 200 cm^{-1}, pero hay otras moléculas que también absorben en esta región. Esta región no se considera útil para identificar la presencia de un éster, pero en casos inciertos se puede tener en cuenta.

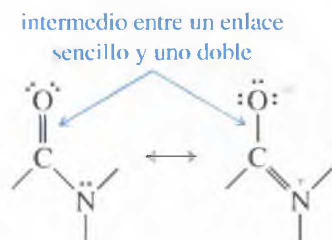
La conjugación disminuye la frecuencia del grupo carbonilo de un éster. Los ésteres conjugados absorben entre 1 710 y 1 725 cm^{-1}, y se pueden confundir fácilmente con las cetonas simples. La presencia en esta región de una absorción fuerte de grupo carbonilo y de una absorción del grupo C=C conjugado entre 1 620 y 1 640 sugiere un éster conjugado. Se pueden comparar los espectros del octanoato de etilo y del benzoato de metilo de la Figura 21.4 para ver estas diferencias.

PROBLEMA 21.2

¿Qué características del espectro del benzoato de metilo descartan la existencia de un grupo funcional aldehído o ácido carboxílico para una absorción a 1 723 cm^{-1}?

PROBLEMA 21.3

Diga las frecuencias de las absorciones de tensión del enlace sencillo C—O en los espectros de IR del octanoato de etilo y del benzoato de metilo.



Amidas Las amidas sencillas tienen unas frecuencias de tensión del grupo carbonilo mucho menores que las de otros derivados de ácidos carboxílicos, absorbiendo entre 1 640 y 1 680 cm^{-1} (normalmente como un doblete). Esta absorción de baja frecuencia está de acuerdo con las formas resonantes de la amida. El enlace C=O del grupo carbonilo de la amida es algo menor que un doble enlace. Como no es tan fuerte como el enlace C=O de una cetona sencilla o un ácido carboxílico, el grupo C=O de la amida tiene una frecuencia de tensión menor.

Las amidas primarias y secundarias tienen enlaces N—H que dan lugar a absorciones de tensión en el infrarrojo en la región de 3 200 a 3 500 cm^{-1}. Estas absorciones se encuentran en la misma región que la absorción del grupo O—H de un alcohol, pero las absorciones N—H de la amida generalmente son más agudas. En las amidas primarias ($R—CO—NH_2$) hay dos enlaces N—H, por lo que hay dos picos puntiagudos en la región de 3 200 a 3 500 cm^{-1}. Las amidas secundarias (R—CO—NHR′) sólo tienen un enlace N—H por lo que sólo se observa un pico en la región del espectro correspondiente al N—H. Las amidas terciarias ($R—CO—NR_2'$) no tienen enlaces N—H, por lo que no presentan absorciones N—H. En la Figura 12.13a (p. 510) se representa el espectro infrarrojo de la butiramida. Entre 1 630 y 1 660 cm^{-1} se puede observar la absorción de tensión fuerte debida al grupo carbonilo y dos absorciones de tensión debidas al enlace N—H a 3 350 y 3 180 cm^{-1}.

Lactonas y lactamas Las lactonas no tensionadas (ésteres cíclicos) y las lactamas (amidas cíclicas) absorben a las frecuencias características de los ésteres y las amidas; sin embargo, la tensión de anillo incrementa la frecuencia de absorción del grupo carbonilo. Se ha de recordar que las cetonas cíclicas de anillos de cinco miembros o menos presentan un incremento similar en la frecuencia de tensión del grupo carbonilo (Sección 18.5A). La Figura 21.5 muestra el efecto de la tensión de anillo en las frecuencias de tensión del grupo C=O de las lactonas y lactamas.

δ-valerolactona	γ-butirolactona	β-propiolactona	δ-valerolactama	γ-butirolactama	β-propiolactama
1 735 cm^{-1}	1 770 cm^{-1}	1 800 cm^{-1}	1 670 cm^{-1}	1 700 cm^{-1}	1 745 cm^{-1}
sin tensión	tensión moderada	altamente tensionada	sin tensión	tensión moderada	altamente tensionada

▲ Figura 21.5
La tensión de anillo en una lactona o lactama aumenta la frecuencia de tensión del grupo carbonilo.

Nitrilos Los nitrilos presentan una absorción de tensión C≡N característica alrededor de 2 200 cm^{-1} en el espectro de infrarrojo. Esta tensión se puede distinguir de la tensión C≡C de un alquino de dos formas: los nitrilos generalmente absorben a frecuencias ligeramente *superiores* a 2 200 cm^{-1} (a la izquierda de 2 200 cm^{-1}), mientras que los alquinos suelen absorber a frecuencias ligeramente *inferiores* a 2 200 cm^{-1}. Por otra parte, las absorciones de los nitrilos generalmente son más fuertes porque el triple enlace C≡N es más polar que el triple enlace C≡C del alquino.

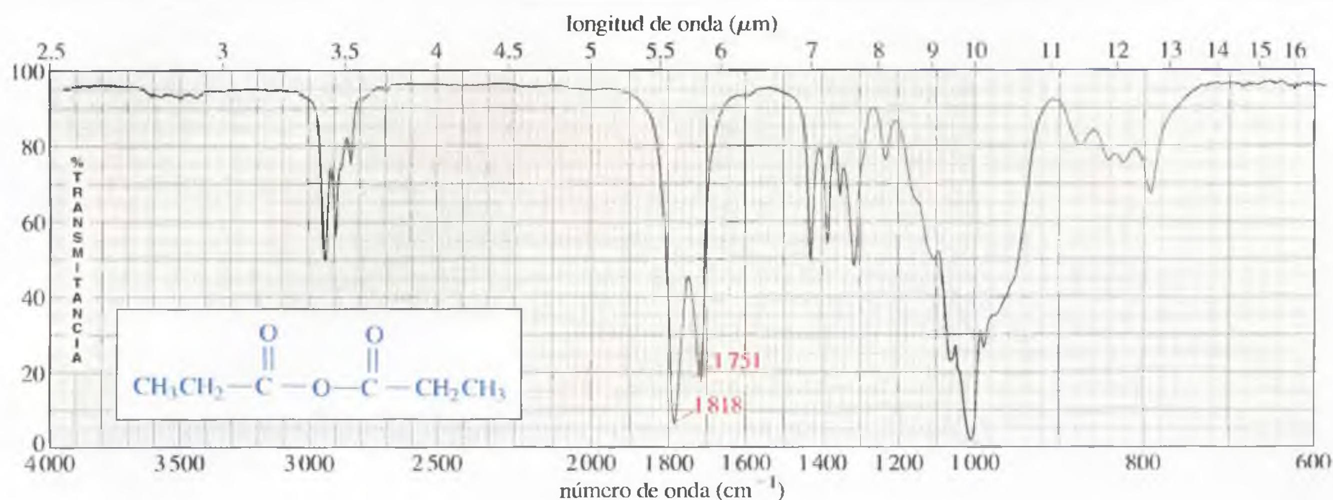
En la Figura 12.14 (p. 511) se representa el espectro del butironitrilo. Se puede observar la absorción de tensión fuerte del triple enlace a 2 249 cm^{-1}. El espectro de IR del hexanonitrilo (Compuesto 3, p. 516) presenta una tensión C≡N a 2 246 cm^{-1}.

SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

Las absorciones representadas en la Tabla 21.3 con frecuencia son la mejor información espectroscópica disponible para determinar el grupo funcional en un derivado de ácido desconocido.

Haluros de ácido y anhídridos Los haluros de ácido y los anhídridos no se suelen aislar como compuestos desconocidos, pero es común utilizarlos como reactivos e intermedios. La espectroscopía infrarroja puede confirmar que un ácido se ha transformado en un cloruro de ácido o en un anhídrido. La vibración de tensión del grupo carbonilo de un cloruro de ácido se produce a frecuencia alta, de alrededor de 1 800 cm^{-1}.

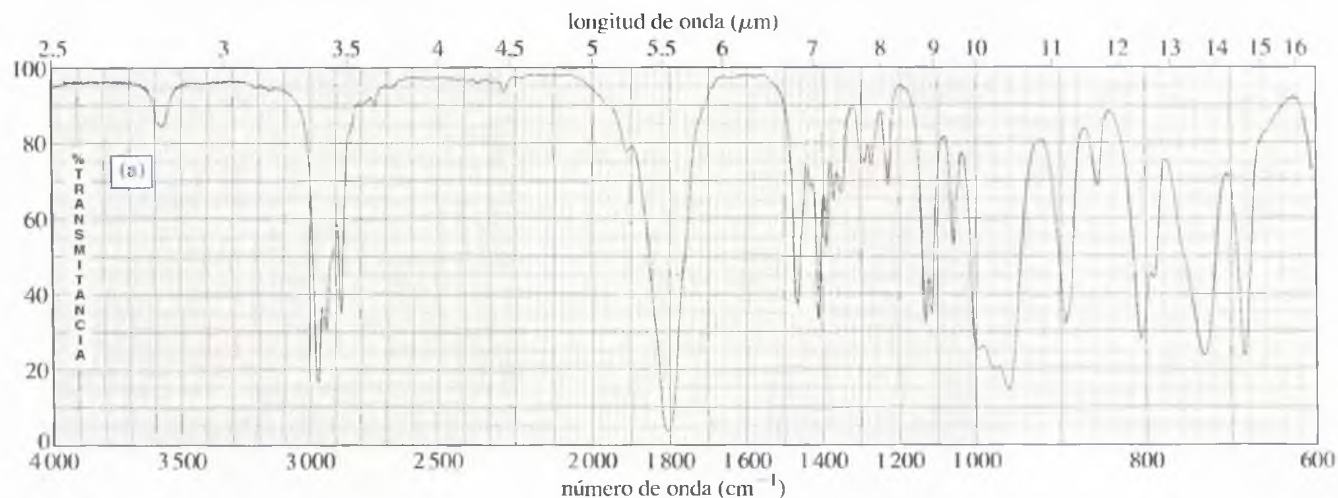
Los anhídridos presentan *dos* absorciones de tensión del grupo carbonilo, una alrededor de 1 800 cm^{-1} y otra alrededor de 1 750 cm^{-1}. En la Figura 21.6 se representa el espectro del anhídrido propiónico, con absorciones del grupo carbonilo a 1 818 y 1 751 cm^{-1}.

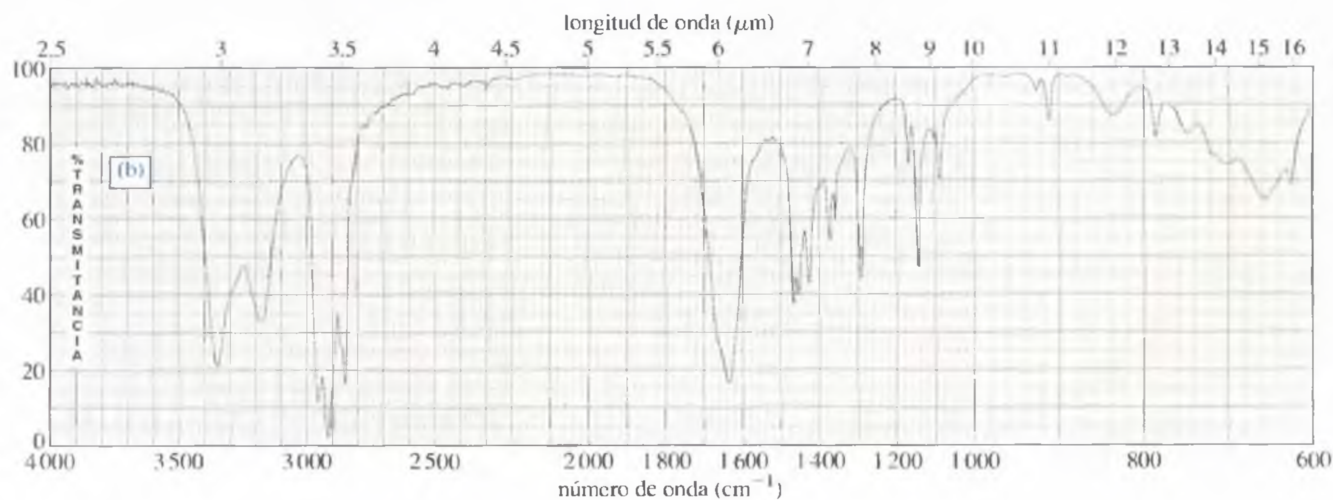


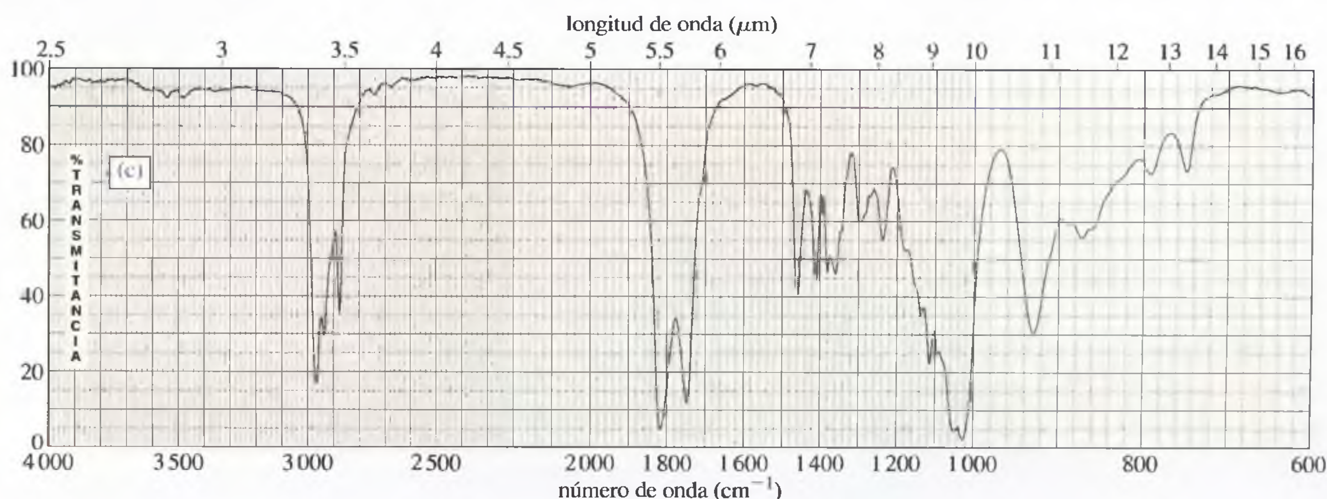
▲ **Figura 21.6**
Espectro de infrarrojo del anhídrido propiónico; presenta absorciones de tensión C=O a 1818 y 1751 cm^{-1}.

PROBLEMA 21.4

Los espectros de IR que se representan a continuación pueden corresponder a un ácido carboxílico, un éster, una amida, un nitrilo, un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido. Determine el grupo funcional que sugiere cada espectro y diga en qué frecuencias específicas se ha basado para tomar la decisión.





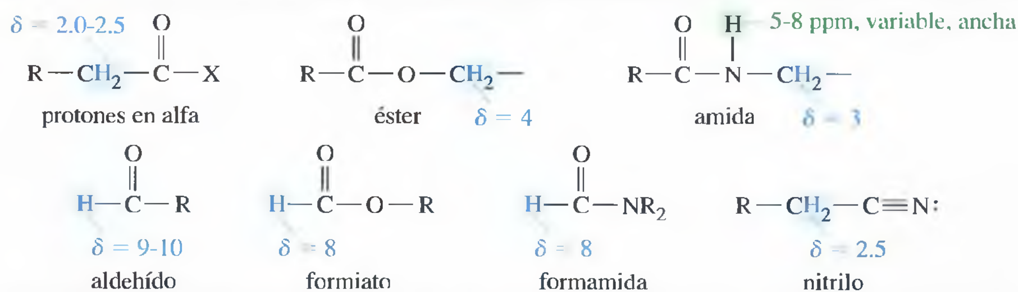


21.4B Espectroscopía de RMN

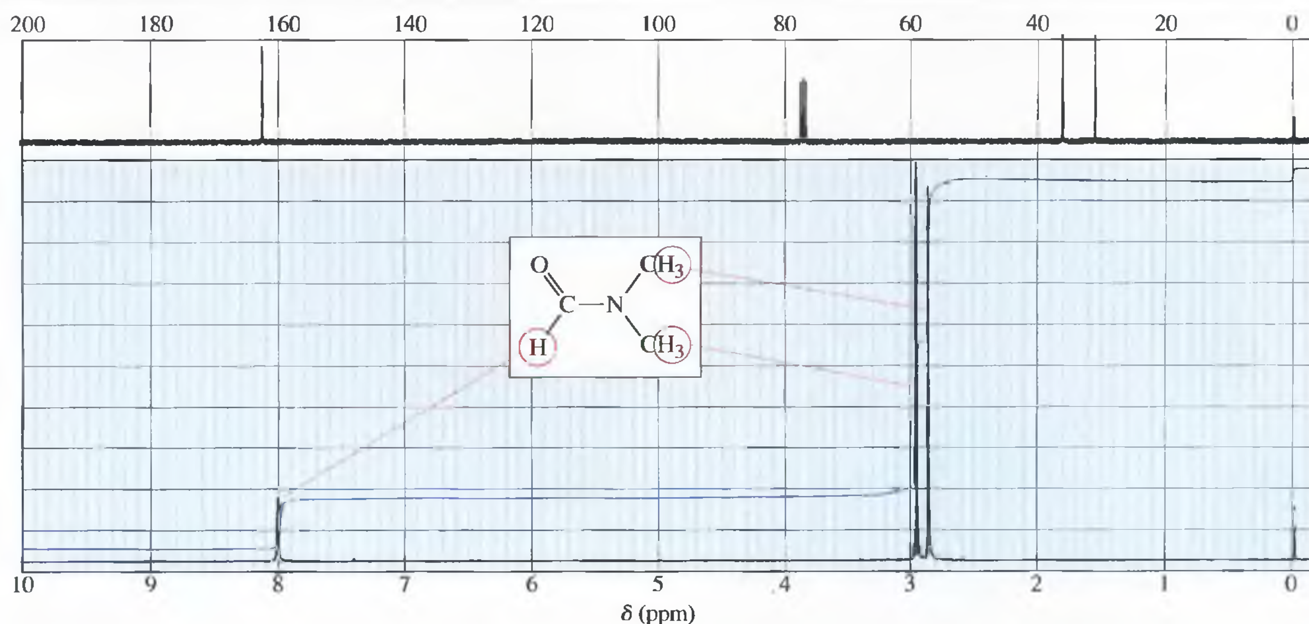
La espectroscopía de RMN de los derivados de ácido es complementaria a la espectroscopía de IR. En la mayoría de los casos, el espectro de IR proporciona información sobre los grupos funcionales, mientras que la espectroscopía de RMN proporciona información de los grupos alquilo. En muchos casos, la combinación de los espectros de IR y RMN proporciona suficiente información para determinar la estructura.

RMN de protón Los desplazamientos químicos de los protones de los derivados de ácido son parecidos a los de los protones similares de las cetonas, aldehídos, alcoholes y aminas (Figura 21.7). Por ejemplo, los protones en posición alfa respecto a un grupo carbonilo absorben entre 2.0 y 2.5 ppm, tanto si el grupo carbonilo pertenece a una cetona, como a un aldehído, ácido, éster o una amida. Los protones del grupo alcóxido de un éster o del grupo alquilamino de una amida *N*-sustituida presentan absorciones similares a las de los espectros del alcohol o amina de los que derivan.

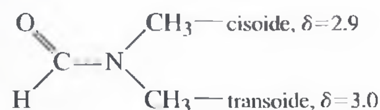
Los protones N—H de una amida pueden ser anchos, apareciendo entre 5 y 8 ppm, dependiendo de la concentración y del disolvente. En la Figura 13.37 (p. 573) se representa el espectro de RMN de una amida con una absorción N—H ancha. El protón del grupo *formilo* correspondiente a un formiato o a una formamida se asemeja al protón de un aldehído, pero está ligeramente más apantallado y aparece alrededor de 8 ppm. En un nitrilo, los protones en el átomo de carbono en α absorben alrededor de 2.5 ppm, de forma similar a los protones en α de un grupo carbonilo.



▶ **Figura 21.7**
Absorciones características de derivados de ácido en el espectro de RMN de protón.

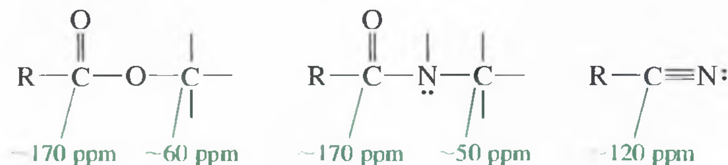


▲ Figura 21.8
Los espectros de RMN de protón y de carbono de la *N*,*N*-dimetilformamida muestran dos singuletes diferenciados de los metilos debido a la rotación impedida alrededor del enlace amida. En los dos espectros el grupo metilo transoide está a campo más bajo que el grupo metilo cisoide.



El espectro de RMN de la *N*,*N*-dimetilformamida (Figura 21.8) presenta una señal del protón formilo (H—C=O) de alrededor de 8 ppm. Los dos grupos metilo se presentan como dos singuletes (no como un doblete debido a un desdoblamiento espín-espín) próximos a 2.9 y 3.0 ppm. Los dos singuletes se deben a la rotación impedida alrededor del enlace amida. Los grupos metilo en posición *cisoide* y en posición *transoide* se interconvierten lentamente en la escala de tiempo de RMN.

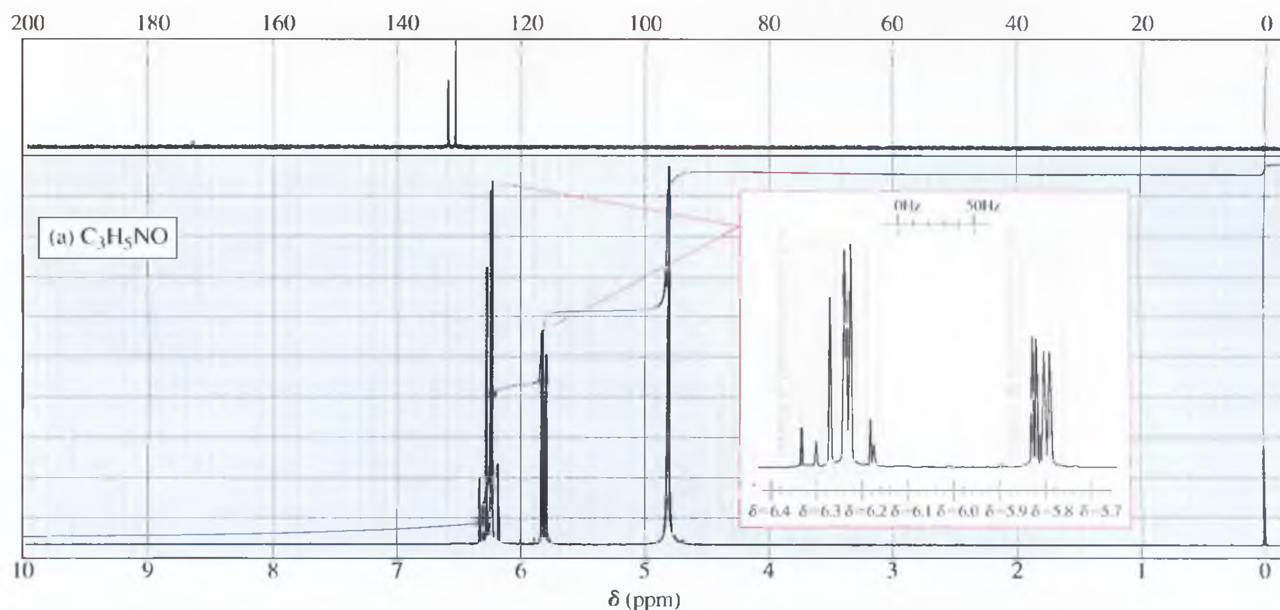
RMN de carbono Los átomos de carbono del grupo carbonilo de los derivados de ácido se presentan a desplazamientos entre 170 y 180 ppm, ligeramente más apantallados que los carbonos de los grupos carbonilo de las cetonas y los aldehídos. Los átomos de carbono en α absorben entre 30 y 40 ppm. Los átomos de carbono con hibridación sp^3 enlazados al oxígeno en los ésteres absorben entre 60 y 80 ppm, y los que están enlazados al nitrógeno en las amidas absorben entre 40 y 60 ppm. El átomo de carbono del grupo ciano de un nitrilo absorbe alrededor de 120 ppm.

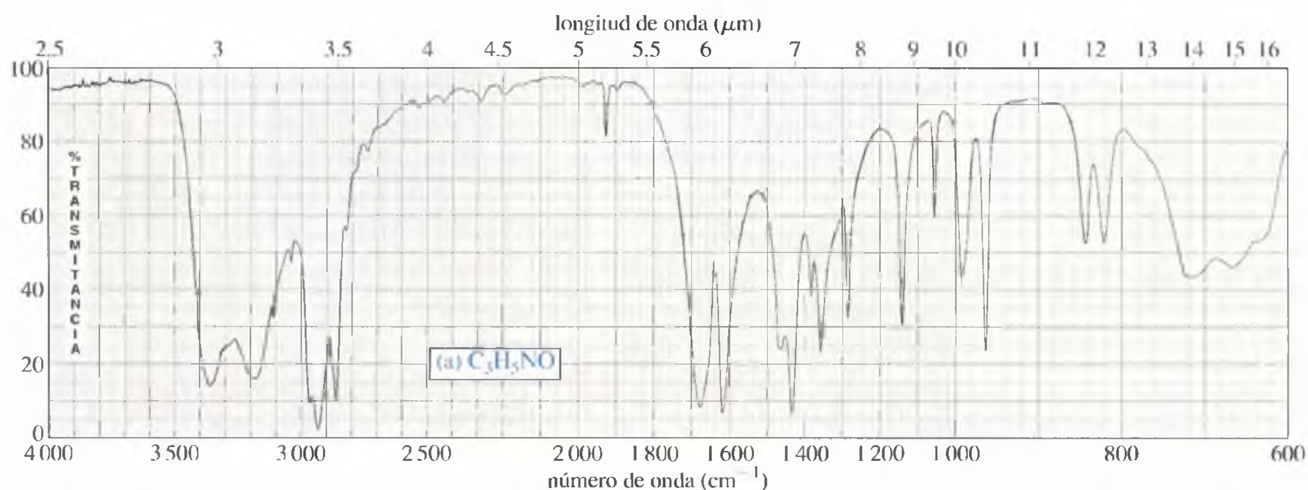


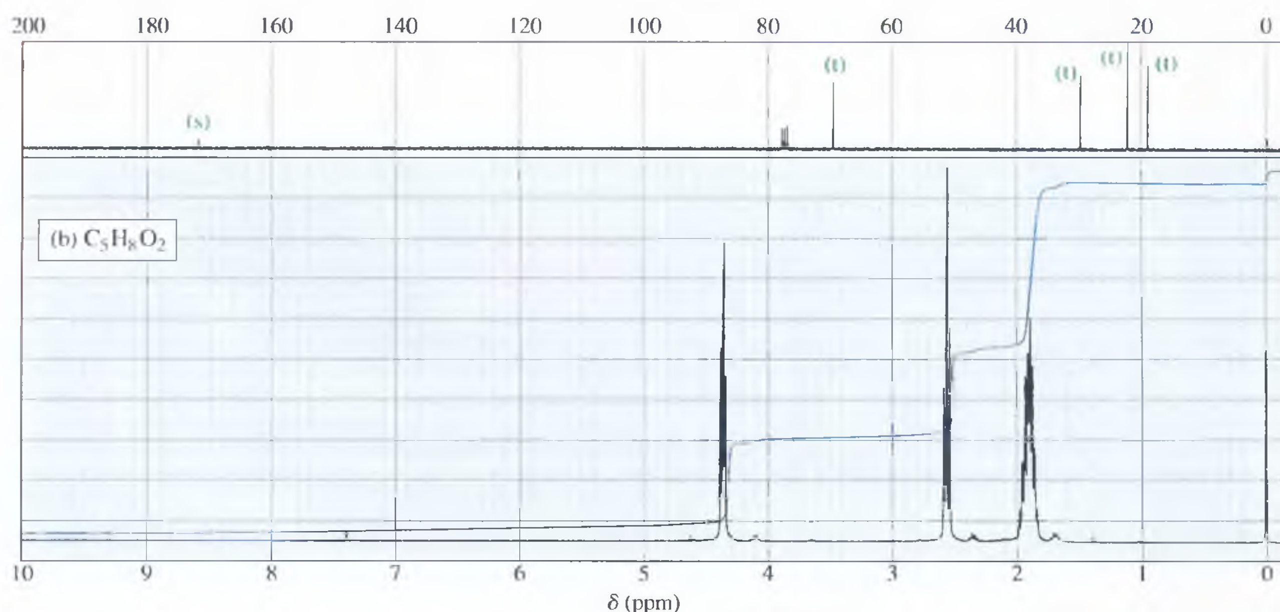
En la Figura 21.8 también se muestra el espectro de RMN de carbono de la *N*,*N*-dimetilformamida (DMF). Se puede observar el átomo de carbono carbonílico a 162 ppm, y los dos carbonos *cisoide* y *transoide* a 31 ppm y 36 ppm, respectivamente.

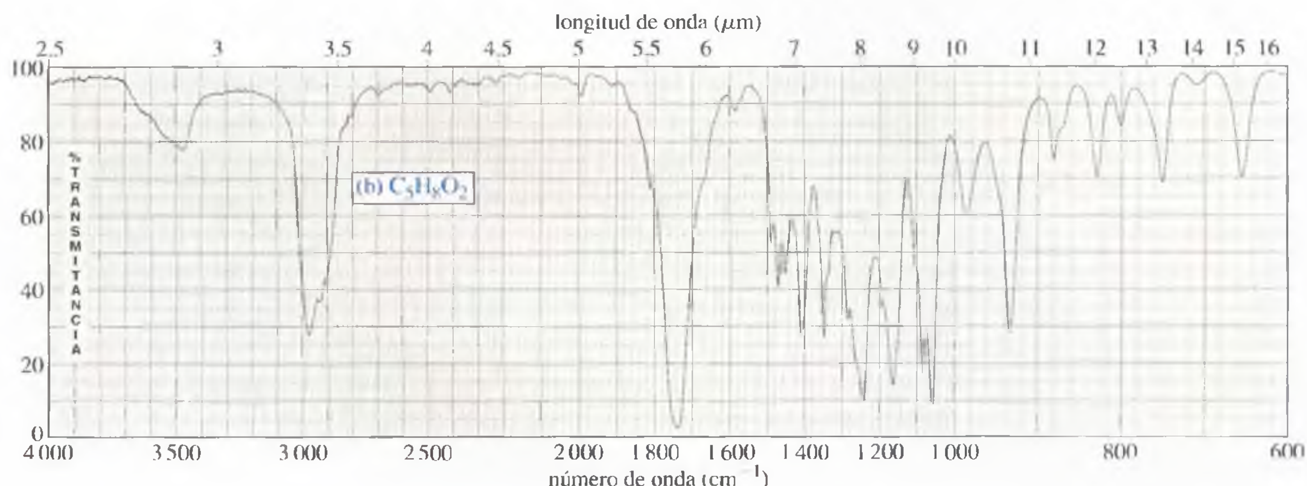
PROBLEMA 21.5

Determine la estructura del compuesto desconocido al que corresponden los espectros de IR y RMN. Explique la correspondencia que hay entre los datos que proporcionan los espectros y la estructura. **(a)** C_3H_5NO **(b)** $C_5H_8O_2$









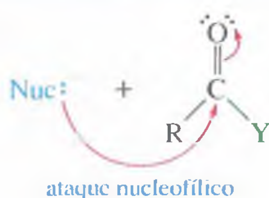
21.5 Interconversión entre los derivados de ácidos mediante sustitución nucleofílica en el grupo acilo

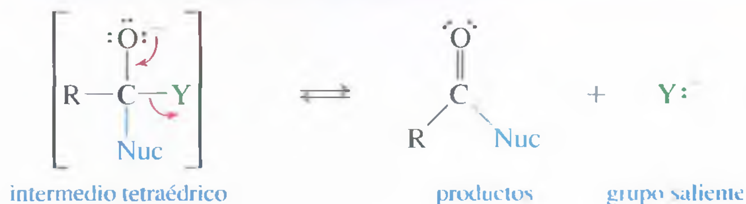
Presentación Los derivados de ácido reaccionan con una gran variedad de reactivos nucleofílicos tanto en condiciones ácidas como básicas. La mayoría de estas reacciones son **sustituciones nucleofílicas en el grupo acilo**, con mecanismos de reacción similares. En cada caso, el reactivo nucleofílico se adiciona al grupo carbonilo para dar lugar a un intermedio tetraédrico, que elimina el grupo saliente para regenerar el grupo carbonilo. A través de este proceso de adición-eliminación, el reactivo nucleofílico sustituye al grupo saliente. En la próxima sección se darán varios ejemplos de estas reacciones, primero en condiciones básicas y, a continuación, en condiciones ácidas. En cada caso, se observarán similitudes con otras reacciones que siguen el mismo proceso de adición-eliminación.

Las sustituciones nucleofílicas en el grupo acilo también se conocen como reacciones de **transferencia del grupo acilo,** ya que transfieren el grupo acilo desde el grupo saliente al nucleófilo que se añade. A continuación se representa, de forma generalizada, el **mecanismo de adición-eliminación** para la sustitución nucleofílica en el grupo acilo en condiciones básicas.

MECANISMO CLAVE Mecanismo de adición-eliminación en la sustitución nucleofílica en el grupo acilo

Paso 1: adición del nucleófilo. *Paso 2:* eliminación del grupo saliente.



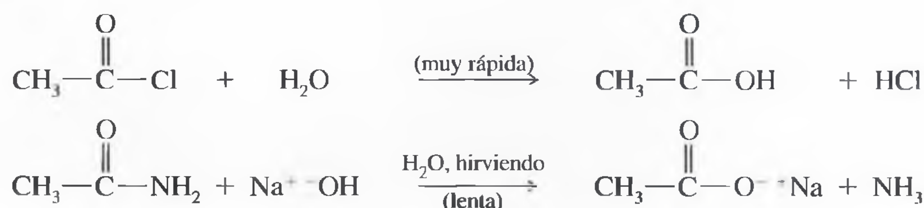


Dependiendo de la naturaleza de Nuc:⁻ y de Y:⁻, se puede pensar en la transformación de un derivado de ácido en otro. Las reacciones que se producen generalmente suelen transformar un derivado de ácido más reactivo en otro menos reactivo. Para poder predecir estas reacciones se requiere el conocimiento de la reactividad relativa de los derivados de ácido.

SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS
El mecanismo anterior se suele aplicar a la mayoría de las reacciones de este capítulo.

21.5A Reactividad de los derivados de ácido

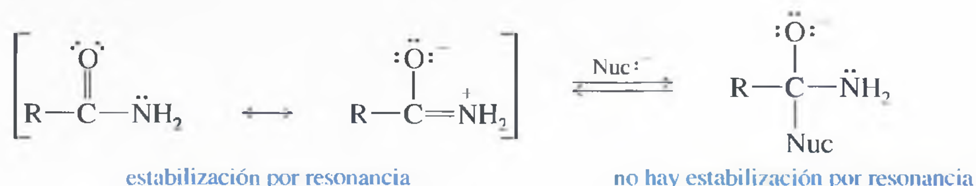
Los diferentes derivados de ácido varían en su reactividad respecto a la sustitución nucleofílica en el grupo acilo. Por ejemplo, el agua hidroliza el cloruro de acetilo y es una reacción exotérmica violenta, mientras que la acetamida es estable en agua caliente. La acetamida sólo se hidroliza en una solución acuosa fuertemente ácida o básica, hirviéndola durante varias horas.



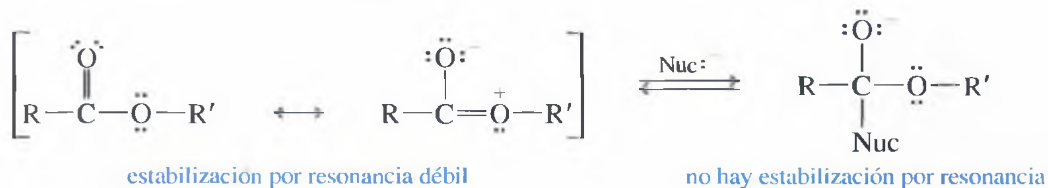
La reactividad de los derivados de ácido respecto al ataque nucleofílico depende de su estructura y de la naturaleza del nucleófilo atacante. En general, la reactividad sigue el orden siguiente:

Reactividad	*Derivado*		*Grupo saliente*	*Basicidad*
más reactivo	cloruro de ácido	$R-C(=O)-Cl$	Cl^-	menos básico
	anhídrido	$R-C(=O)-O-C(=O)-R$	$^-O-C(=O)-R$	
	éster	$R-C(=O)-O-R'$	$^-O-R'$	
	amida	$R-C(=O)-NH_2$	$^-NH_2$	
menos reactivo	carboxilato	$R-C(=O)-O^-$	—	más básico

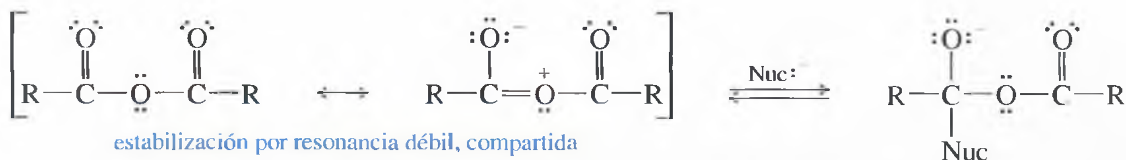
Este orden de reactividad se debe a tres factores. En primer lugar a la diferente electrofilia del carbono carbonílico. En segundo lugar a la diferente basicidad de los grupos salientes; las bases fuertes no son buenos grupos salientes y la reactividad de los derivados disminuye a medida que los grupos salientes son más básicos. En tercer lugar, la estabilización por resonancia también influye en la reactividad de los derivados de ácido: por ejemplo, en las amidas, la estabilización por resonancia se pierde cuando son atacadas por un nucleófilo.



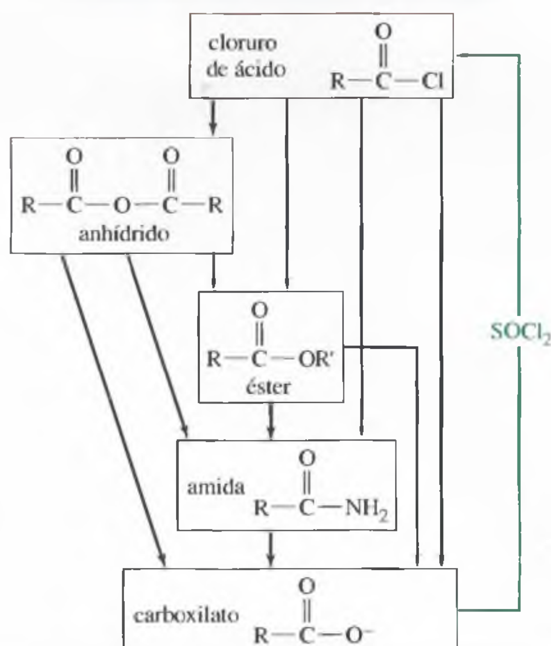
En los ésteres hay poca estabilización por resonancia.



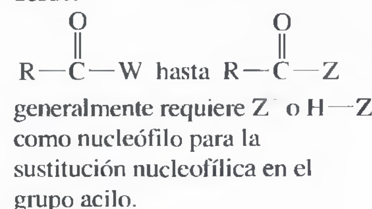
La estabilización por resonancia de un anhídrido es como la de un éster, pero la estabilización es compartida entre dos grupos carbonilo. Cada grupo carbonilo participa de menor estabilización que en el caso del grupo carbonilo de un éster.



En los cloruros de ácido, hay poca estabilización por resonancia y son bastante reactivos.



◀ **Figura 21.9**
Los derivados de ácido más reactivos se transforman fácilmente en derivados menos reactivos. Una reacción con un perfil de energía descendente desde:



generalmente requiere Z^- o H—Z como nucleófilo para la sustitución nucleofílica en el grupo acilo.

En general, se pueden realizar fácilmente sustituciones nucleofílicas en el grupo acilo que transformen derivados más reactivos en derivados menos reactivos. Por lo tanto, un cloruro de ácido se transforma fácilmente en anhídrido, éster o amida. Un anhídrido se transforma fácilmente en un éster o en una amida. Un éster se transforma fácilmente en una amida, pero una amida sólo se puede hidrolizar al ácido o al ión carboxilato (en condiciones básicas fuertes). La Figura 21.9 resume gráficamente estas conversiones. Se puede observar cómo el cloruro de tionilo ($SOCl_2$) transforma un ácido en su derivado más reactivo, el cloruro de ácido (Sección 20.11).

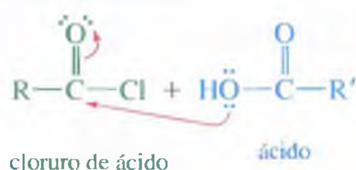
Los cloruros de ácido son los derivados de ácido más reactivos, por lo que se transforman fácilmente en cualquiera del resto de los derivados de ácido. Los cloruros de ácido reaccionan con los ácidos carboxílicos (o sus sales, carboxilatos) para formar anhídridos. Cualquier átomo de oxígeno del ácido puede atacar al grupo carbonilo fuertemente electrofílico del cloruro de ácido para formar un intermedio tetraédrico que pierde un ión cloruro y un protón para dar lugar al anhídrido.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

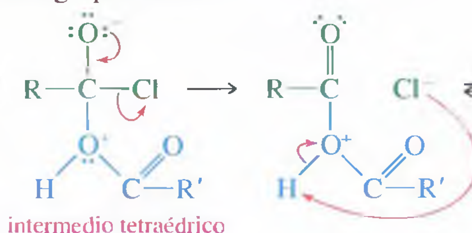
Todos los mecanismos de esta sección son variaciones del mecanismo de adición-eliminación de la sustitución nucleofílica en el grupo acilo. Es necesario saber representar cualquiera de estos mecanismos sin necesidad de memorizarlos.

MECANISMO Transformación de un cloruro de ácido en un anhídrido

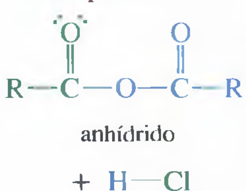
Paso 1: adición del nucleófilo.



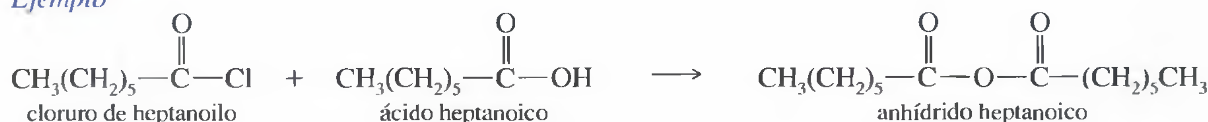
Paso 2: eliminación del grupo saliente.



Paso 3: pérdida de un protón.



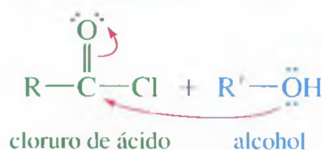
Ejemplo



Los cloruros de ácido reaccionan rápidamente con los alcoholes para obtener ésteres, siendo las reacciones muy exotérmicas. Se ha de tener cuidado y mantener la temperatura baja, para evitar la deshidratación del alcohol.

MECANISMO Transformación de un cloruro de ácido en un éster

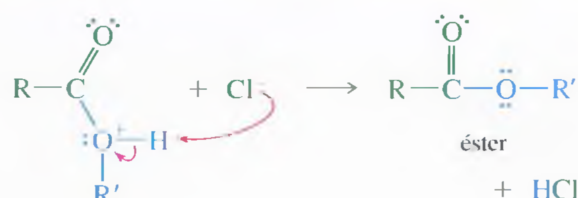
Paso 1: adición del nucleófilo.



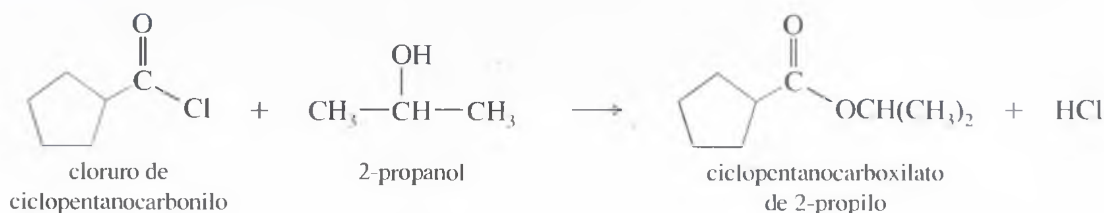
Paso 2: eliminación del grupo saliente.



Paso 3: pérdida de un protón.



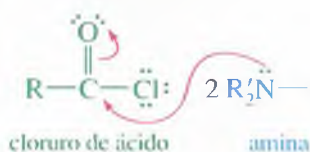
Ejemplo



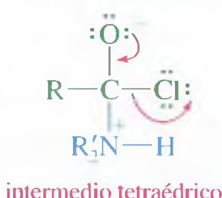
Los cloruros de ácido reaccionan rápidamente con el amoniaco y las aminas para obtener amidas. El HCl generado en esta reacción puede protonar a la amina inicial, por lo que se necesita un exceso de amina (dos equivalentes como mínimo). De forma alternativa, se puede añadir una base, como piridina o NaOH, a la amina para neutralizar el HCl y evitar tener que utilizar un gran exceso de amina.

MECANISMO Transformación de un cloruro de ácido en una amida

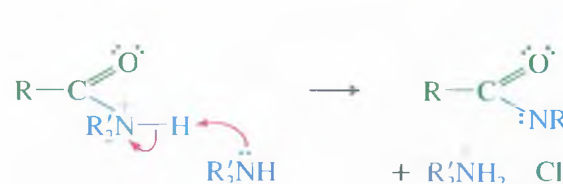
Paso 1: adición del nucleófilo.



Paso 2: eliminación del grupo saliente.

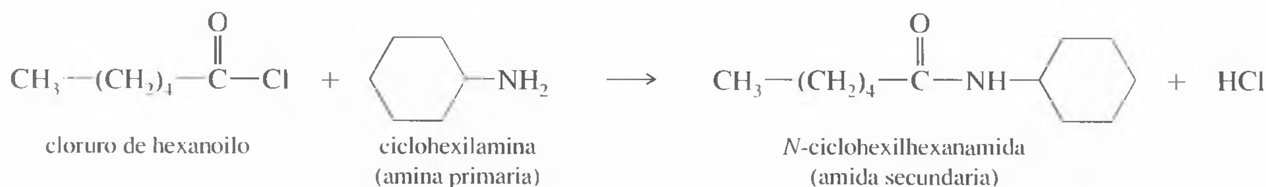


Paso 3: pérdida de un protón.



La reacción de un cloruro de ácido con amoniaco da lugar a una amida primaria; con una amina primaria, esta reacción da lugar a una amida secundaria y con una amina secundaria, a una amida terciaria.

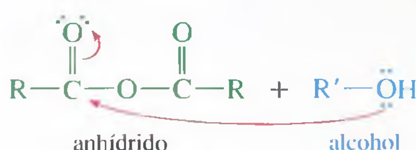
Ejemplo



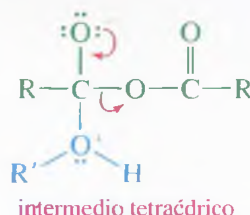
Los anhídridos de ácido no son tan reactivos como los cloruros de ácido, pero se consideran activados respecto a la sustitución nucleofílica en el grupo acilo. La reacción con un alcohol da lugar a un éster. Se puede observar cómo una de las dos subunidades de ácido del anhídrido se elimina como grupo saliente.

MECANISMO Transformación de un anhídrido de ácido en un éster

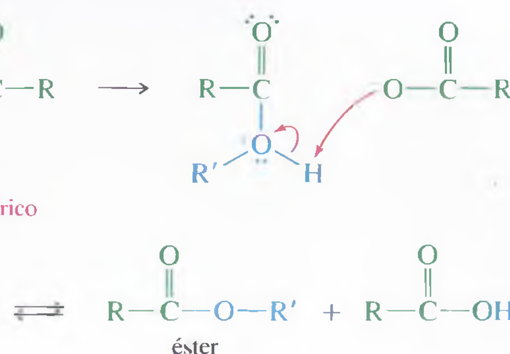
Paso 1: adición del nucleófilo.



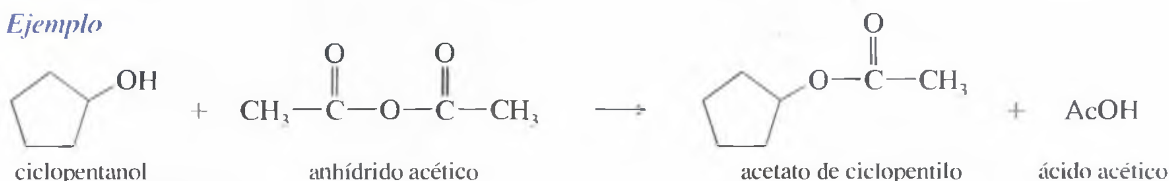
Paso 2: eliminación del grupo saliente.



Paso 3: pérdida de un protón.



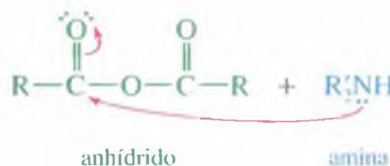
Ejemplo



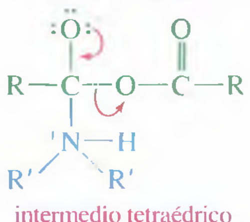
Los anhídridos reaccionan rápidamente con el amoniaco y con las aminas. La reacción de un anhídrido con amoniaco da lugar a una amida primaria; con una amina primaria, da lugar a una amida secundaria y con una amina secundaria, a una amida terciaria.

MECANISMO Transformación de un anhídrido de ácido en una amida

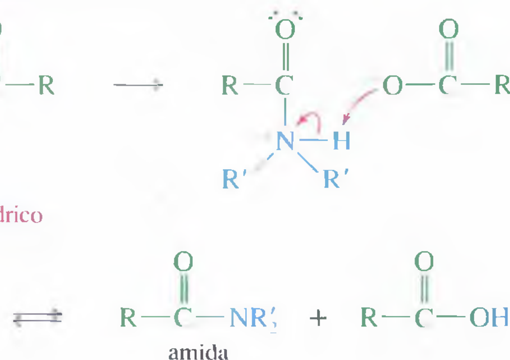
Paso 1: adición del nucleófilo.



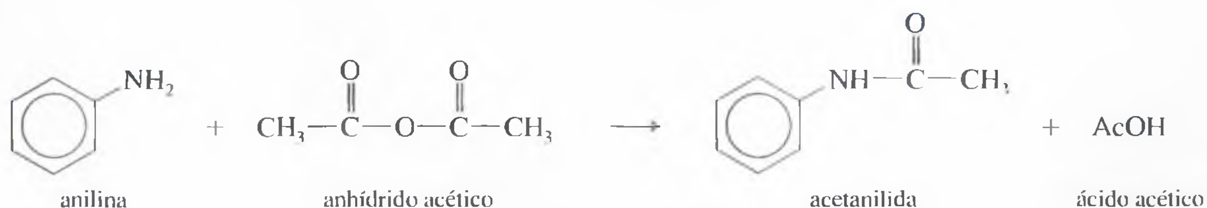
Paso 2: eliminación del grupo saliente.



Paso 3: pérdida de un protón.



Ejemplo

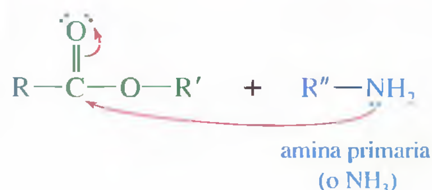


Los ésteres se transforman en amidas haciéndolos reaccionar, mediante calentamiento con amoniaco o con una amina. Esta reacción se conoce como **amonólisis,** «lisis (ruptura) por una amina». Los ésteres no son tan reactivos como los cloruros de ácido y los anhídridos, por lo que con frecuencia se requiere que el calentamiento sea prolongado.

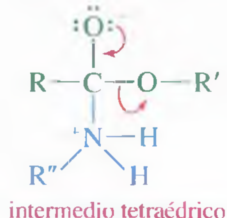
Si en la amonólisis se utiliza amoniaco, se obtienen amidas primarias. Con las aminas primarias se obtienen amidas secundarias y con las aminas secundarias se obtienen (lentamente) amidas terciarias. En cada caso, el grupo acilo del éster se transfiere desde el átomo de oxígeno del alcohol al átomo de nitrógeno de la amina.

MECANISMO Transformación de un éster en una amida (amonólisis de un éster)

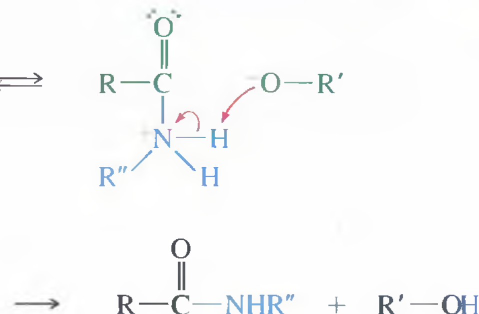
Paso 1: adición del nucleófilo.



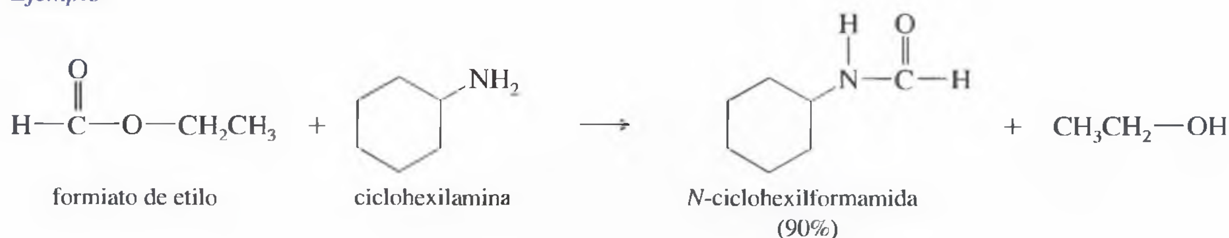
Paso 2: eliminación del grupo saliente.



Paso 3: pérdida de un protón.



Ejemplo



PROBLEMA 21.6

(a) Proponga un mecanismo para la reacción del alcohol bencílico con cloruro de acetilo para obtener acetato de bencilo.

(b) Proponga un mecanismo para la reacción del ácido benzoico con cloruro de acetilo para obtener anhídrido acético benzoico.

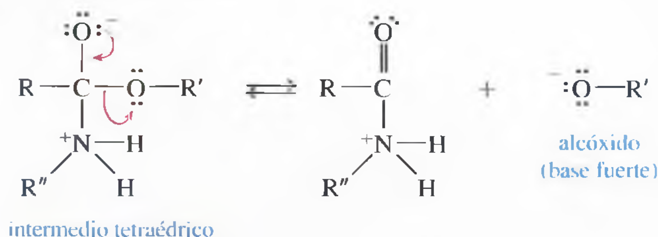
(c) Proponga un *segundo* mecanismo para la reacción del ácido benzoico con cloruro de acetilo para obtener anhídrido acético benzoico. En esta ocasión, haga que el *otro* oxígeno del ácido benzoico actúe de nucleófilo para atacar al grupo carbonilo del cloruro de acetilo. Como las transferencias de protones entre estos átomos de oxígeno son rápidas, experimentalmente es difícil diferenciar entre estos dos mecanismos.

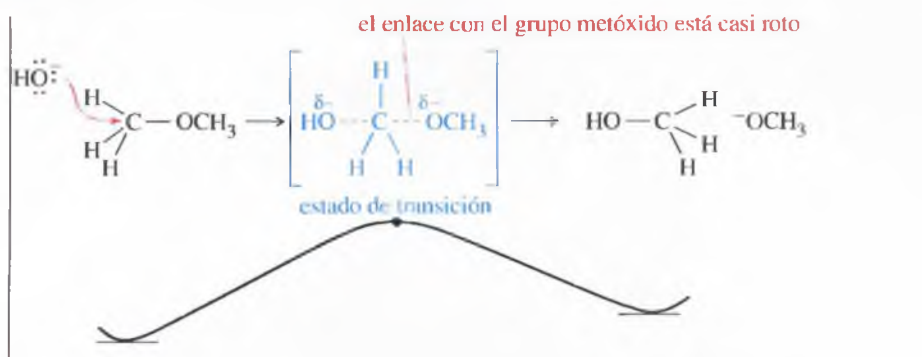
(d) Proponga un mecanismo para la reacción de la anilina con anhídrido acético para obtener acetanilida.

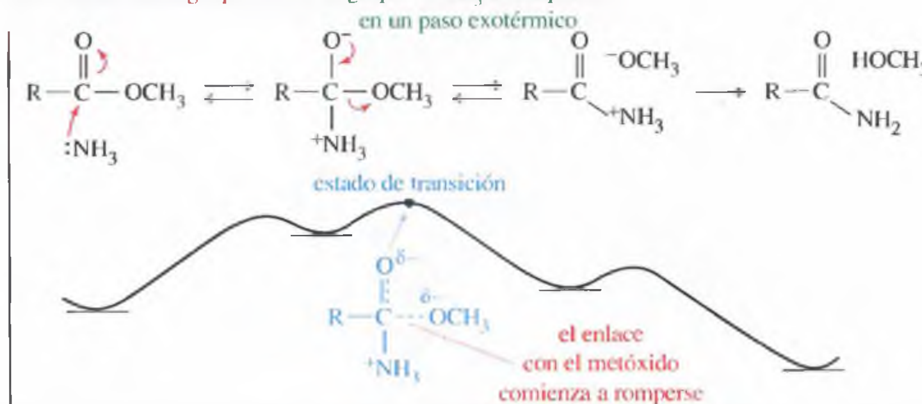
(e) Proponga un mecanismo para la reacción de la anilina con acetato de etilo para obtener acetanilida. ¿Cuál es el grupo saliente en el mecanismo que ha propuesto? ¿Sería un grupo saliente adecuado para una reacción S_N2?

21.5B Grupos salientes en sustituciones nucleofílicas en el grupo acilo

Sorprende la pérdida de un ión alcóxido como grupo saliente en el segundo paso de la conversión de un éster a una amida.







◀ **Figura 21.10**
Comparación de reacciones S_N2 y adición-eliminación del grupo acilo con el metóxido como grupo saliente. En la reacción S_N2 concertada, el grupo metóxido se desprende en un paso ligeramente endotérmico y el enlace con el metóxido prácticamente se rompe en el estado de transición. En la sustitución en el grupo acilo, el grupo metóxido se desprende en un segundo paso exotérmico con un estado de transición semejante a los reactivos: el enlace al grupo metóxido comienza a romperse en el estado de transición.

Al estudiar las reacciones de sustitución alquílica y eliminación (S_N1, S_N2, E1, E2), se vio que las bases fuertes como los hidróxidos y alcóxidos son grupos salientes pobres para estas reacciones. En la Figura 21.10 se compara el mecanismo de adición-eliminación del grupo acilo con el mecanismo S_N2. Las diferencias en los mecanismos explican por qué las bases fuertes pueden servir como grupos salientes en la sustitución en el grupo acilo, incluso aunque no sirvan en la sustitución del grupo alquilo.

El mecanismo de la reacción S_N2 en un solo paso no es fuertemente endotérmico o exotérmico. El enlace con el grupo saliente prácticamente se rompe en el estado de transición, por lo que la velocidad de reacción depende de la naturaleza del grupo saliente. Si el grupo saliente es pobre, como un alcóxido, la reacción es bastante lenta.

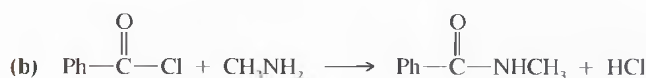
En la sustitución en el grupo acilo, el grupo saliente se desprende en el segundo paso. Este segundo paso es altamente exotérmico y según el postulado de Hammond (Sección 4.14) el estado de transición se asemeja a los reactivos: intermedio tetraédrico. En este estado de transición, el enlace con el grupo saliente comienza a romperse. La energía del estado de transición (y por tanto la velocidad de reacción) prácticamente no depende de la naturaleza del grupo saliente.

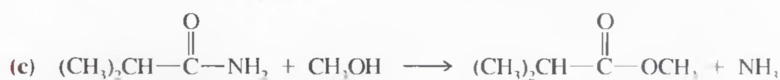
La sustitución nucleofílica en el grupo acilo es el primer ejemplo que se ha propuesto de una reacción con bases fuertes como grupos salientes. De este tipo de reacciones se verán más ejemplos. En general, una base fuerte puede servir como grupo saliente si se desprende en un paso altamente exotérmico, normalmente cuando un intermedio inestable, cargado negativamente, se transforma en una molécula estable.

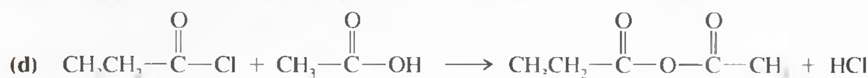
SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS
Una base fuerte puede servir como grupo saliente si se desprende en un paso altamente exotérmico, transformando generalmente un intermedio inestable cargado negativamente en una molécula estable.

PROBLEMA 21.7
¿Cuáles de las siguientes reacciones tendrían lugar rápidamente en condiciones suaves?











PROBLEMA 21.8

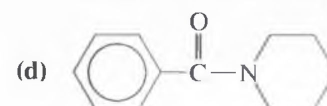
Explique cómo sintetizaría los siguientes ésteres a partir de los cloruros de acilo y los alcoholes adecuados:

(a) propionato de etilo
(b) 3-metilhexanoato de fenilo
(c) benzoato de bencilo
(d) ciclohexanocarboxilato de ciclopropilo

PROBLEMA 21.9

Explique cómo sintetizaría las siguientes amidas a partir de los cloruros de acilo y las aminas adecuadas:

(a) *N,N*-dimetilacetamida
(b) acetanilida ($PhNHCOCH_3$)
(c) ciclohexano carboxamida
(d)



PROBLEMA 21.10

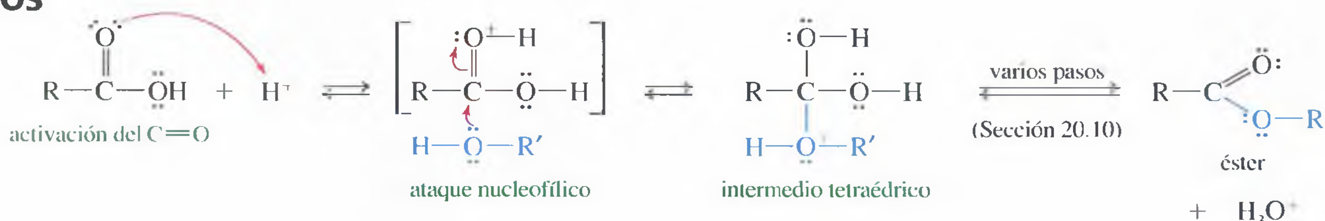
(a) Explique cómo sintetizaría: (i) acetato de bencilo, (ii) *N,N*-dietilacetamida, a partir de anhídrido acético, y el alcohol o la amina adecuados.
(b) Proponga un mecanismo para cada una de las síntesis del apartado (a).

PROBLEMA 21.11

Proponga un mecanismo para la reacción del acetato de bencilo con metilamina. Señale el nucleófilo y el grupo saliente, y represente el estado de transición en el que el grupo saliente se desprende.

21.6 Sustitución nucleofílica en el grupo acilo catalizada por ácidos

En cada una de las sustituciones que se han tratado en la Sección 21.5, un nucleófilo ataca al grupo carbonilo para dar lugar a un intermedio tetraédrico. Sin embargo, algunos nucleófilos son demasiado débiles para atacar a un grupo carbonilo no activado. Por ejemplo, un alcohol ataca al grupo carbonilo de un cloruro de ácido, pero no ataca a un ácido. Sin embargo, si un ácido fuerte protona al grupo carbonilo del ácido carboxílico, el grupo carbonilo se activa respecto al ataque por el alcohol, dando lugar a una esterificación de Fischer (Sección 20.10).

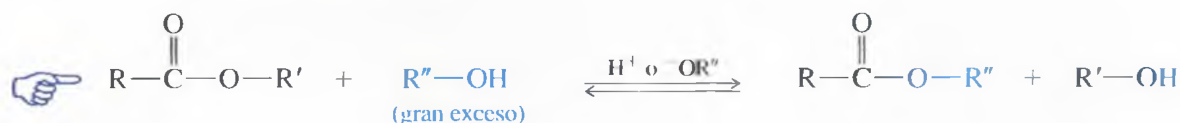


El mecanismo es similar para la **transesterificación** de un éster catalizada por un ácido, en la que un grupo alcoxilo se sustituye por otro. Cuando un éster se trata con un alcohol diferente en presencia de un catalizador ácido, los dos grupos alcohol se pueden

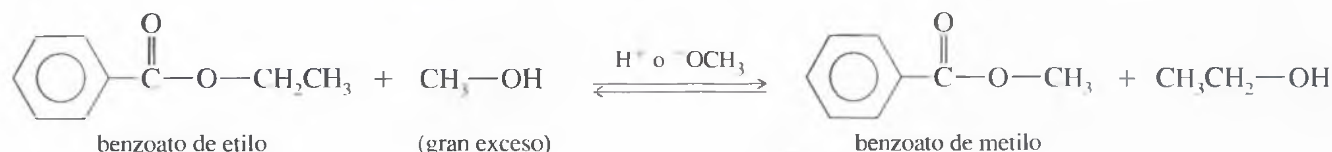
intercambiar. Se produce un equilibrio que puede estar desplazado hacia el éster que se desee obtener utilizando un gran exceso del alcohol deseado o eliminando el otro alcohol.

La transesterificación también se produce en condiciones básicas, catalizada por una pequeña cantidad de ión alcóxido. De la misma forma que antes, un gran exceso del alcohol deseado ayuda a conseguir una buena transformación.

Transesterificación



Ejemplo

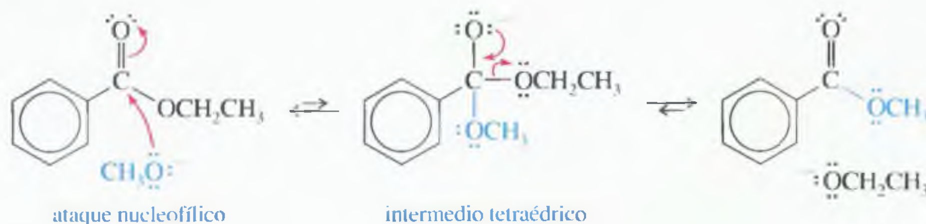


ESTRATEGIAS PARA RESOLVER PROBLEMAS
Propuestas de mecanismos de reacción

En lugar de indicar simplemente los mecanismos para la transesterificación catalizada por un ácido o una base, se considerará cómo resolver estos mecanismos como si fuera un problema.

Transesterificación catalizada por una base

Primero se considerará la transesterificación catalizada por una base del benzoato de etilo con metanol. Éste es un ejemplo clásico de sustitución nucleofílica en el grupo acilo por el mecanismo de adición-eliminación. El ión metóxido es suficientemente nucleofílico para atacar al grupo carbonilo del éster. El ión etóxido actúa como grupo saliente en un segundo paso fuertemente exotérmico.



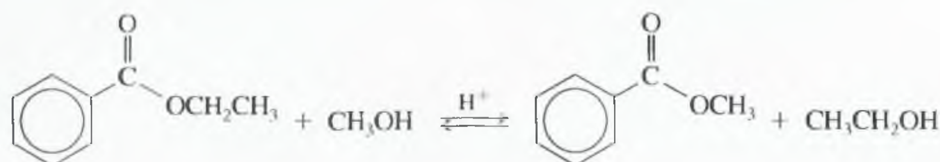
Intente proponer un mecanismo catalizado por una base en el Problema 21.12.

PROBLEMA 21.12

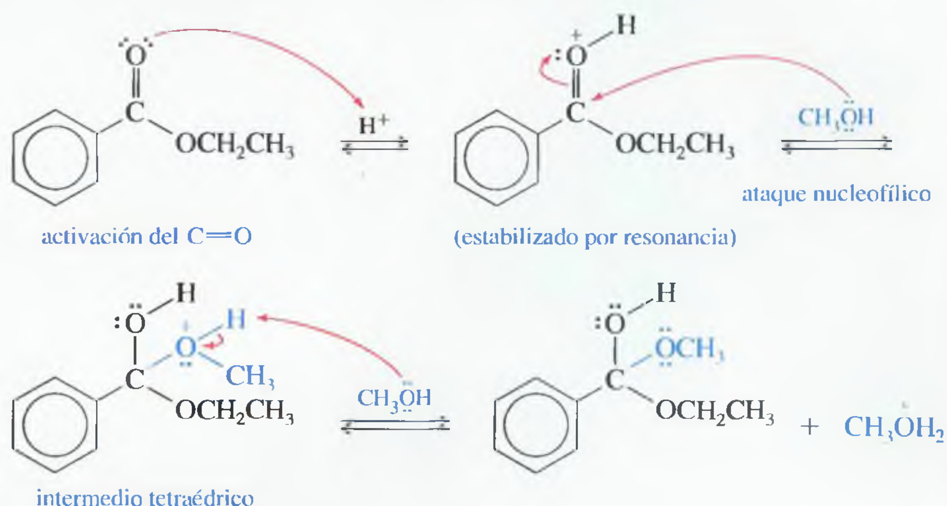
Cuando se calienta 4-hidroxibutirato de etilo en presencia de un catalizador básico (acetato de sodio), uno de los productos que se obtiene es una lactona. Proponga un mecanismo para la formación de esta lactona.

Transesterificación catalizada por un ácido

El mecanismo de la reacción catalizada por un ácido es similar al anterior, pero es más complicado ya que se transfiere un protón adicional. Se utilizará el procedimiento por pasos para proponer un mecanismo para la siguiente reacción, en la que el metanol reemplaza al etanol:



1. **Se han de tener en cuenta los esqueletos carbonados de los reactivos y productos, e identificar qué átomos de carbono de los productos se derivan de los átomos de carbono de los reactivos.**
En este caso, un grupo etoxilo es reemplazado por un grupo metoxilo.
2. **Se ha de mirar si alguno de los reactivos es lo suficientemente electrofílico para que reaccione sin ser activado. En caso contrario, se ha de pensar en cómo se puede transformar uno de los reactivos en un electrófilo fuerte por protonación de un átomo básico (Lewis).**
El grupo carbonilo del éster no es lo suficientemente electrofílico para reaccionar con el metanol. La protonación lo transforma en un electrófilo fuerte (paso 3).
3. **Se ha de pensar en cómo un átomo nucleofílico de otro reactivo puede atacar al electrófilo fuerte para formar el enlace que se necesita en el producto.**
El metanol tiene un átomo de oxígeno nucleofílico que puede atacar al grupo carbonilo activado para formar el nuevo enlace C—O que se necesita en el producto.

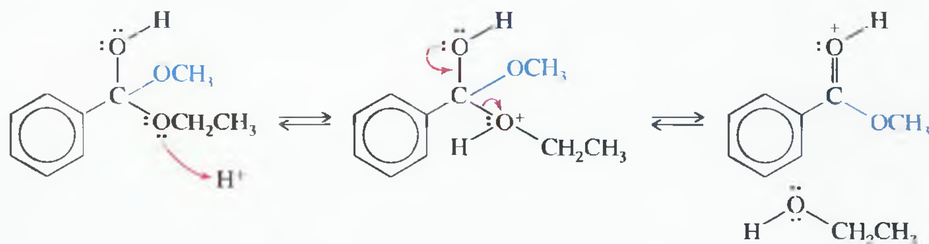


SUGERENCIA

PARA RESOLVER PROBLEMAS

La sustitución nucleofílica en el grupo acilo catalizada por un ácido generalmente difiere de la reacción catalizada por una base principalmente de dos formas:
(1) Se ha de protonar el grupo carbonilo para activarlo respecto a un ataque por un nucleófilo débil.
(2) Generalmente los grupos salientes están protonados y, a continuación, se desprenden como moléculas neutras.

4. **Se ha de pensar cómo se puede transformar el producto del ataque nucleofílico en el producto final o reactivarlo para que forme otro enlace, el cual se necesite en el producto.**
Se trata de romper enlaces, no de formarlos. Se ha de eliminar el grupo etoxilo (OCH_2CH_3). El mecanismo más frecuente para la pérdida de un grupo en condiciones ácidas es protonarlo (para que sea un buen grupo saliente) y, a continuación, eliminarlo. De hecho, la pérdida del grupo etoxilo tiene un mecanismo inverso al que se ha expuesto anteriormente para insertar un grupo metoxilo.
La protonación predispone al grupo etoxilo a su eliminación como etanol. Después de eliminarse, el producto es una versión protonada del producto final.



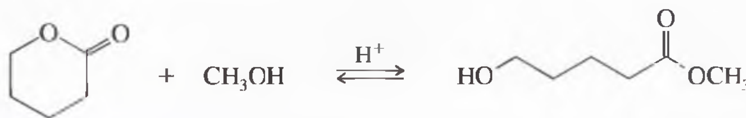
5. **Se han de representar todos los pasos del mecanismo, utilizando flechas curvadas para indicar el movimiento de los electrones.**
Este resumen lo ha de hacer el estudiante, lo que le ayudará a revisar el mecanismo.

PROBLEMA 21.13

Complete el mecanismo para la transesterificación anterior catalizada por un ácido, representando todos los pasos individuales. Represente las formas de resonancia de cada uno de los intermedios estabilizados por resonancia.

PROBLEMA 21.14

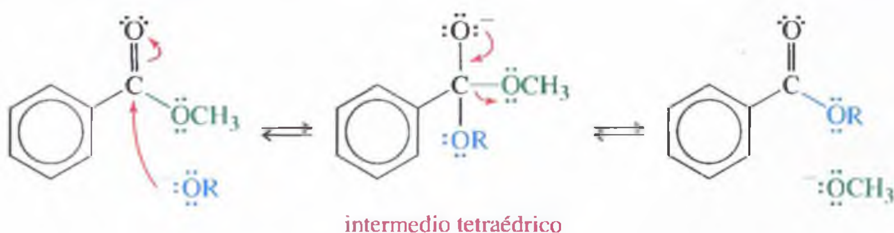
Proponga un mecanismo para la siguiente transesterificación de apertura de anillo (utilice como modelo el mecanismo del Problema 21.13).



MECANISMO Transesterificación

Catalizada por una base

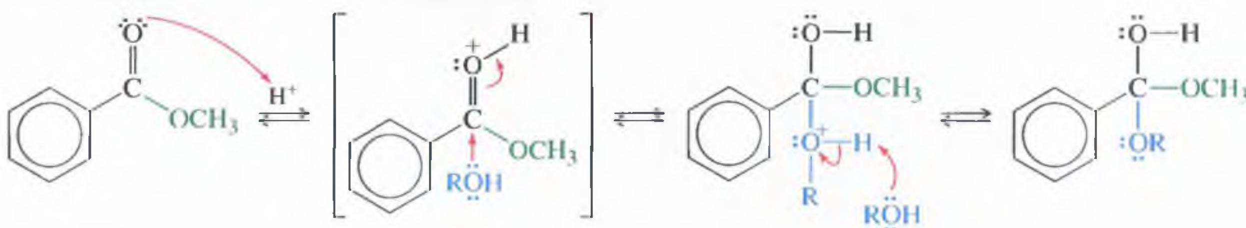
Paso 1: adición del nucleófilo. *Paso 2:* eliminación del grupo saliente.



Catalizada por un ácido

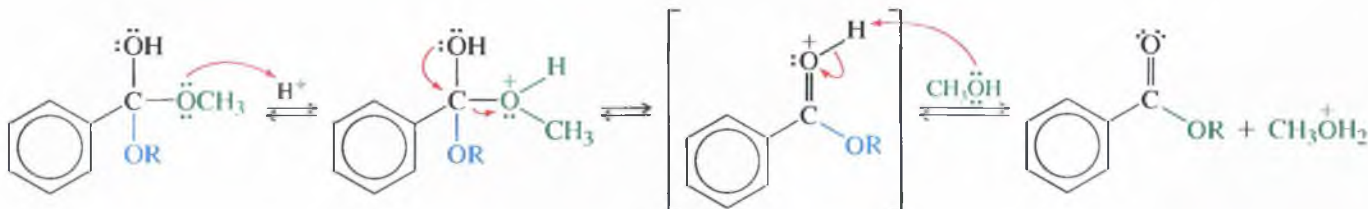
Primera parte: adición del nucleófilo catalizada por un ácido.

Paso 1: protonación del carbonilo. *Paso 2:* ataque por el nucleófilo. *Paso 3:* desprotonación.

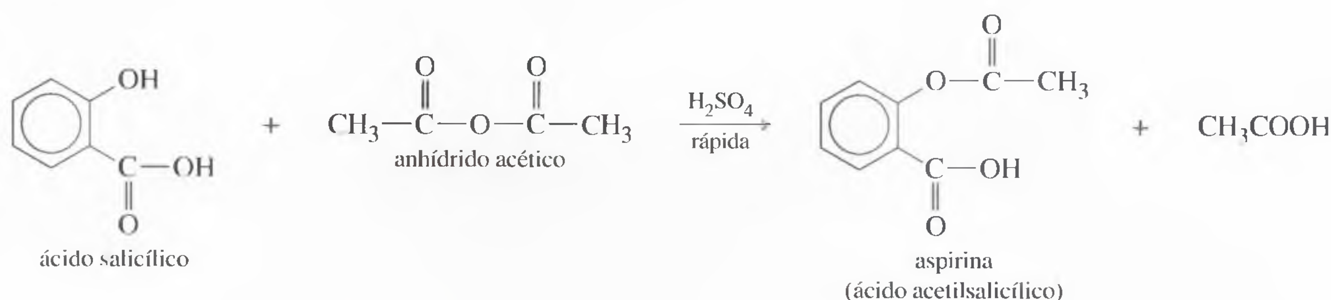


Segunda parte: eliminación del grupo saliente catalizada por un ácido.

Paso 1: protonación del grupo saliente. *Paso 2:* eliminación del grupo saliente. *Paso 3:* desprotonación.



Algunas reacciones que pueden producirse como sustituciones nucleofílicas básicas en el grupo acilo transcurren mucho mejor con un catalizador ácido. Por ejemplo, la aspirina se obtiene a partir de ácido salicílico y anhídrido acético. Cuando se mezclan estos reactivos, la reacción es lenta, sin embargo, si se añade una pequeña cantidad de ácido sulfúrico, esta reacción se acelera y se completa en uno o dos minutos.



PROBLEMA 21.15

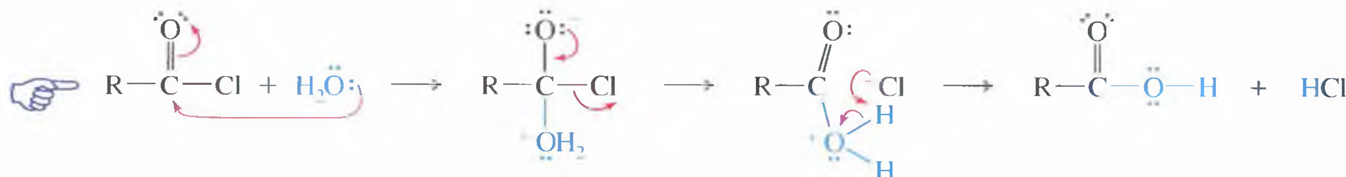
Proponga un mecanismo para la reacción, catalizada por un ácido, del ácido salicílico con anhídrido acético.

21.7 Hidrólisis de los derivados de ácidos carboxílicos

Todos los derivados de los ácidos se hidrolizan para dar lugar a ácidos carboxílicos. En la mayoría de los casos, la hidrólisis se produce tanto en condiciones ácidas como básicas. La hidrólisis de un derivado de ácido varía desde los haluros de acilo, muy reactivos, hasta las amidas, relativamente inertes.

21.7A Hidrólisis de haluros de ácido y anhídridos

Los haluros de ácido y los anhídridos son tan reactivos que se hidrolizan en condiciones neutras. La hidrólisis de un haluro de ácido o de un anhídrido generalmente es una reacción colateral no deseada que se produce si en el medio de reacción hay humedad. La hidrólisis se puede evitar almacenando los haluros de ácido y los anhídridos en recipientes secos y bajo atmósfera de nitrógeno seco, y utilizando disolventes y reactivos anhidros.



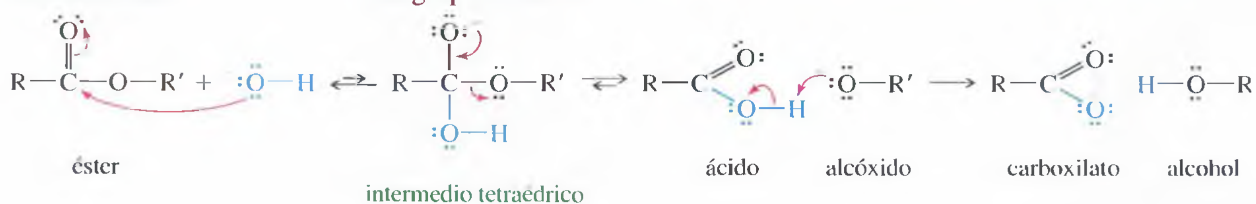
21.7B Hidrólisis de ésteres

La hidrólisis de un éster catalizada por un ácido es el proceso inverso del equilibrio de esterificación de Fischer. La adición de exceso de agua desplaza el equilibrio hacia la formación de ácido y alcohol.

La hidrólisis de los ésteres, denominada **saponificación**, evita el equilibrio de la esterificación de Fischer. El ión hidróxido ataca al grupo carbonilo para formar un intermedio tetraédrico. La eliminación del ión alcóxido da lugar al ácido y una transferencia rápida de protones da lugar al ión carboxilato y al alcohol. Esta transferencia de protones es muy exotérmica y hace que se complete la saponificación. Para desprotonar el ácido se necesita un mol de base.

MECANISMO Saponificación de un éster

Paso 1: adición del nucleófilo. *Paso 2:* eliminación del grupo saliente. *Paso 3:* transferencia de protones.



Ejemplo

$$CH_3CH_2-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-O-CH_2CH_3 \; + \; Na^+ \; ^-OH \longrightarrow CH_3CH_2-\overset{\overset{\large O}{\|}}{C}-O^- \; ^+Na \; + \; CH_3CH_2-OH$$

propionato de etilo — propionato de sodio — etanol

El término *saponificación* (del latín, *saponis*, «jabón») significa «hacer jabón». El jabón se obtiene a partir de la hidrólisis básica de las grasas, que son ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga (*ácidos grasos*) con glicerol. Cuando el hidróxido de sodio hidroliza una grasa, la sal de sodio de los ácidos grasos de cadena larga que se obtiene es lo que se denomina jabón. En el Capítulo 25 se estudiarán detalladamente los jabones y los detergentes.

$$\begin{array}{l} CH_2-O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{~~~~~} \\ | \\ CH-O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{~~~~~} \\ | \\ CH_2-O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{~~~~~} \end{array} + 3\,NaOH \longrightarrow \begin{array}{l} CH_2-O-H \\ | \\ CH-O-H \\ | \\ CH_2-O-H \end{array} \begin{array}{l} + Na^+ \; ^-O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{~~~~~} \\ \\ + Na^+ \; ^-O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{~~~~~} \\ \\ + Na^+ \; ^-O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}\text{~~~~~} \end{array}$$

grasa (triéster del glicerol) — glicerol — jabón (sales de ácidos grasos)

PROBLEMA 21.16

Suponga que se tiene acetato de (*R*)-2-butilo puro, en el que uno de los oxígenos ha sido «marcado» con el isótopo ^{18}O, según se indica a continuación:

$$CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-{}^{18}O-C(H)(CH_2CH_3)(CH_3)$$

(a) Represente un mecanismo para la hidrólisis de este compuesto en condiciones básicas. Prediga cuál de los productos contendrá el isótopo ^{18}O y si el 2-butanol que se obtiene será (*R*), (*S*) o racémico.

(b) Repita el apartado (a) en el caso de que la hidrólisis del compuesto esté catalizada por un ácido.

(c) Explique cómo comprobaría experimentalmente dónde se encuentra el isótopo ^{18}O en los productos (el ^{18}O no es radioactivo).

PROBLEMA 21.17

(a) Explique por qué se habla de la hidrólisis ácida de un éster como *catálisis ácida*, pero de la hidrólisis básica como *promovida por una base*.

(b) En la producción del jabón siempre se utiliza una base para hidrolizar las grasas y nunca un ácido. Sugiera dos razones por las que se prefiere la hidrólisis básica.

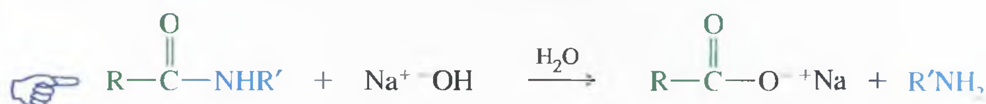
PROBLEMA 21.18

Proponga un mecanismo para la hidrólisis, promovida por una base, de la γ-butirolactona:

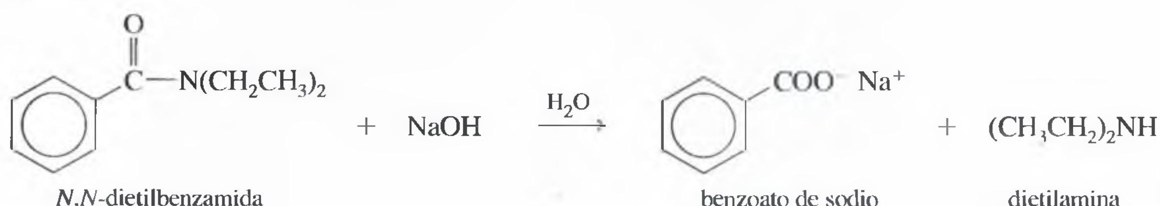
21.7C Hidrólisis de amidas

Las amidas se hidrolizan a ácidos carboxílicos tanto en condiciones ácidas como básicas. Las amidas son los derivados de ácido más estables; para su hidrólisis se requieren condiciones más fuertes que para la hidrólisis de un éster. Normalmente, en la hidrólisis se utiliza HCl 6 M o una disolución acuosa de NaOH al 40%.

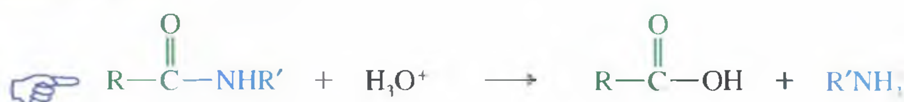
Hidrólisis básica



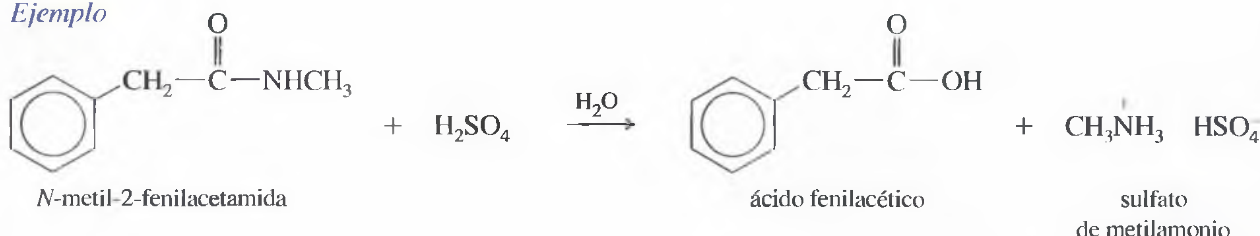
Ejemplo



Hidrólisis ácida



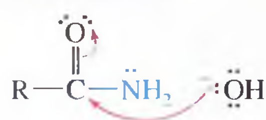
Ejemplo



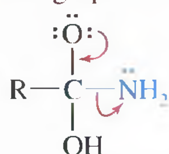
El mecanismo de hidrólisis básica (representado a continuación para una amida primaria) es similar al de la hidrólisis de un éster. El hidróxido ataca al carbonilo para formar un intermedio tetraédrico. La eliminación de un ión amiduro da lugar al ácido carboxílico, que se desprotona con rapidez para formar la sal del ácido y amoniaco.

MECANISMO Hidrólisis de una amida en medio básico

Paso 1: adición del nucleófilo.

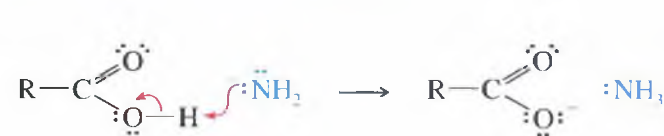


Paso 2: eliminación del grupo saliente.



intermedio tetraédrico

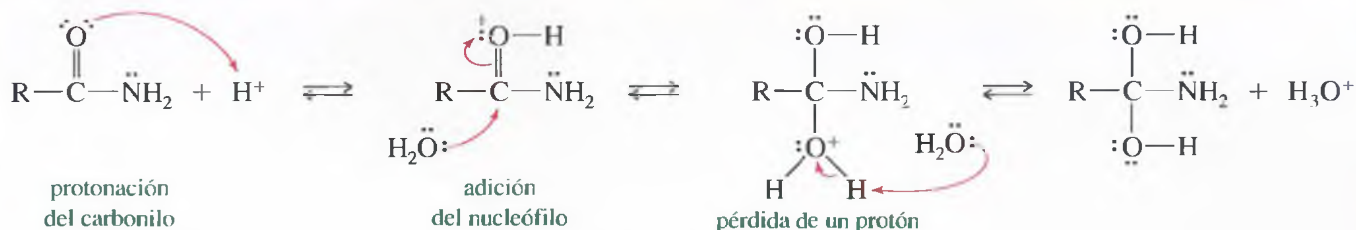
Paso 3: transferencia de protones.



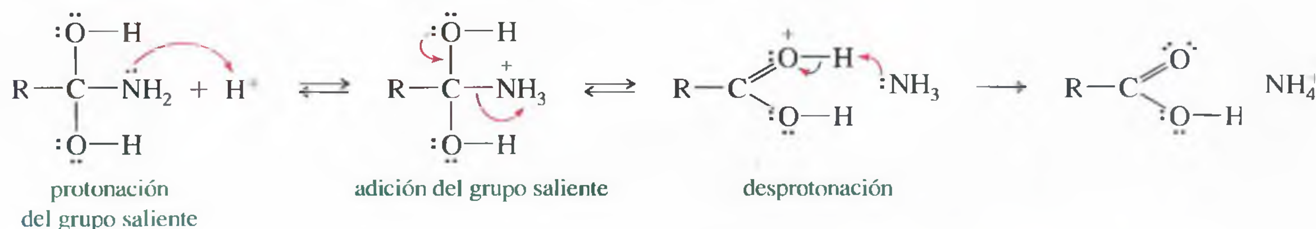
En condiciones ácidas, el mecanismo de la hidrólisis de una amida es similar a la hidrólisis de un éster catalizada por un ácido. La protonación del grupo carbonilo lo activa respecto al ataque nucleofílico del agua para obtener un intermedio tetraédrico. La protonación del grupo amino permite que se elimine como una amina.

MECANISMO Hidrólisis de una amida en medio ácido

Primera parte: adición del nucleófilo (agua) catalizada por un ácido.



Segunda parte: eliminación del grupo saliente catalizada por un ácido.



PROBLEMA 21.19

Represente las formas resonantes más importantes para los dos cationes, estabilizados por resonancia, del mecanismo de la hidrólisis de una amida catalizada por un ácido.

PROBLEMA 21.20

Proponga un mecanismo para la hidrólisis de la *N,N*-dimetilacetamida:
(a) en condiciones básicas **(b)** en condiciones ácidas

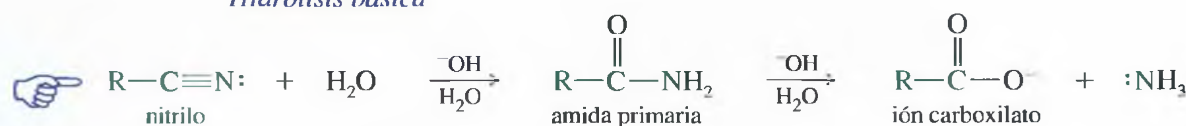
PROBLEMA 21.21

En el equilibrio de la hidrólisis de amidas, tanto en condiciones ácidas como básicas, están favorecidos los productos. Utilice el mecanismo de la *N.N*-dimetilacetamida para indicar que los pasos son lo suficientemente exotérmicos para que la reacción se complete.

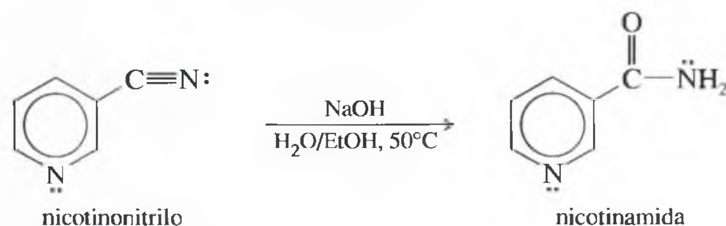
21.7D Hidrólisis de nitrilos

Los nitrilos se hidrolizan a amidas y posteriormente a ácidos carboxílicos, calentándolos con una disolución acuosa ácida o básica. Si las condiciones son suaves, el nitrilo sólo se hidroliza a amida. Condiciones de reacción más fuertes pueden hidrolizarlo hasta ácido carboxílico.

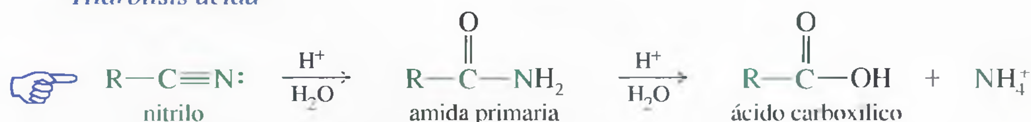
Hidrólisis básica



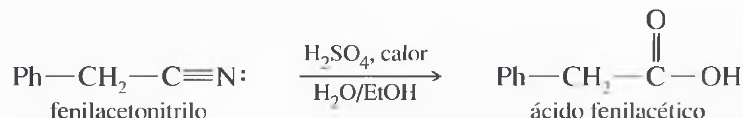
Ejemplo



Hidrólisis ácida



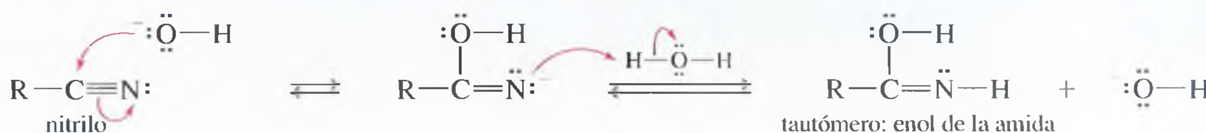
Ejemplo



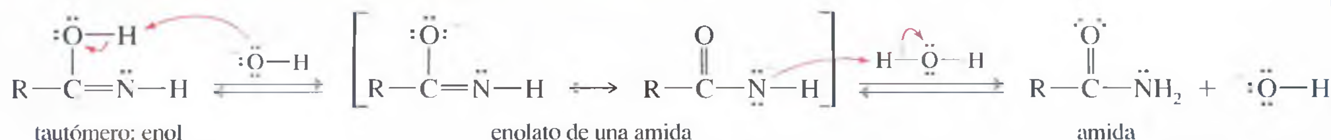
El mecanismo de la hidrólisis básica comienza por el ataque del ión hidróxido al carbono electrofílico del grupo ciano. La protonación da lugar al tautómero inestable de la amida. La eliminación de un protón del oxígeno y la reprotonación del nitrógeno da lugar a la amida. La posterior hidrólisis de la amida a la sal (carboxilato) sigue el mismo mecanismo, promovido por una base, que el que se ha tratado con anterioridad.

MECANISMO Hidrólisis catalizada por una base de un nitrilo

Ataque del ión hidróxido y reprotonación



Eliminación y desplazamiento de un protón (tautomerización)



PROBLEMA 21.22

Proponga un mecanismo para la hidrólisis básica del benzonitrilo a ión benzoato y amoniaco.

PROBLEMA 21.23

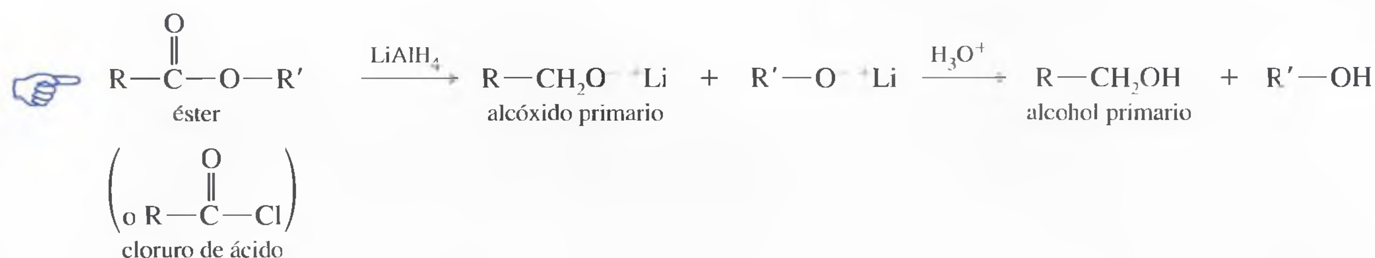
El mecanismo para la hidrólisis ácida de un nitrilo se asemeja a la hidrólisis básica, excepto en que el nitrilo primero se protona, activándose respecto al ataque de un nucleófilo débil (agua). En condiciones ácidas, la transferencia de protón (tautomería) implica la protonación del nitrógeno seguida de la desprotonación del oxígeno. Proponga un mecanismo para la hidrólisis, catalizada por un ácido, del benzonitrilo a benzamida.

21.8 Reducción de los derivados de ácidos

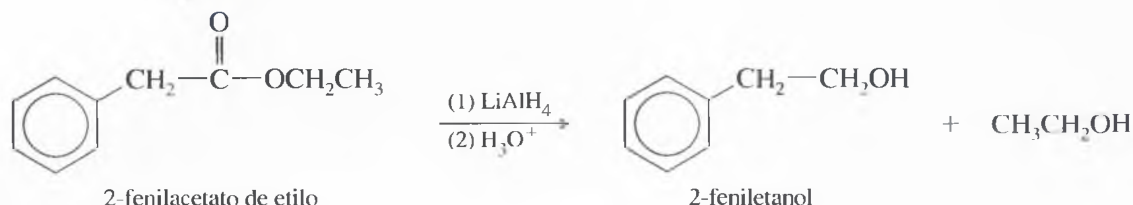
Los ácidos carboxílicos y sus derivados se pueden reducir a alcoholes, aldehídos y aminas. Como son relativamente difíciles de reducir, los derivados de ácido generalmente requieren un agente reductor fuerte como el hidruro de aluminio y litio ($LiAlH_4$).

21.8A Reducción a alcoholes

El hidruro de aluminio y litio reduce los ácidos, cloruros de ácido y ésteres a alcoholes primarios (la reducción de los ácidos se estudió en la Sección 20.14).



Ejemplo

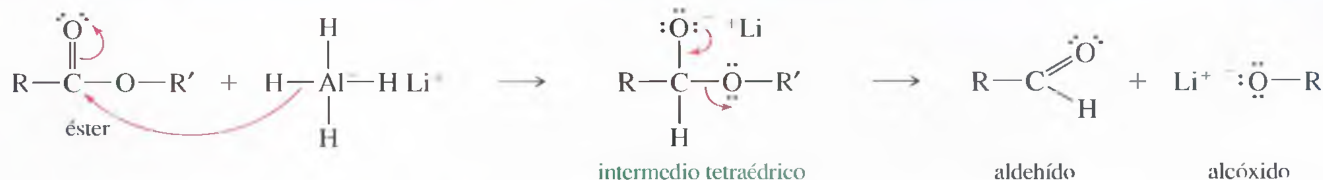


Tanto los ésteres como los cloruros de ácido reaccionan mediante un mecanismo de adición-eliminación para dar lugar a un aldehído, que rápidamente se reduce a un alcóxido. En un segundo paso, se añade ácido diluido para protonar el alcóxido.

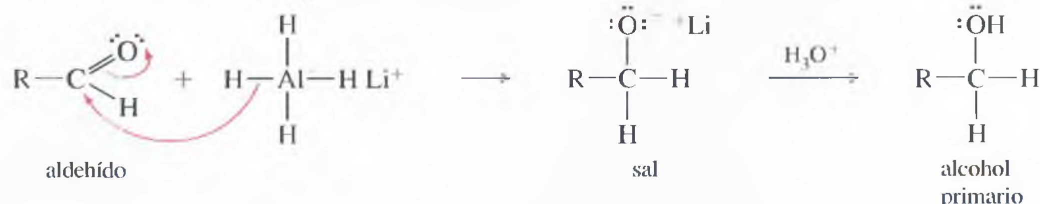
MECANISMO Reducción de un éster por un hidruro

Paso 1: adición del nucleófilo (hidruro).

Paso 2: eliminación del alcóxido.



Paso 3: adición de un segundo ion hidruro.



PROBLEMA 21.24

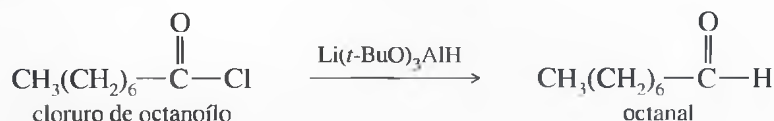
Proponga un mecanismo para la reducción del cloruro de octanoílo con hidruro de aluminio y litio.

21.8B Reducción a aldehídos

Los cloruros de ácido son más reactivos que otros derivados de ácido y se reducen a aldehídos utilizando agentes reductores suaves como el hidruro de tri(*terc*-butoxi)aluminio y litio. En las Secciones 18.11 y 20.14 se estudió esta reducción.

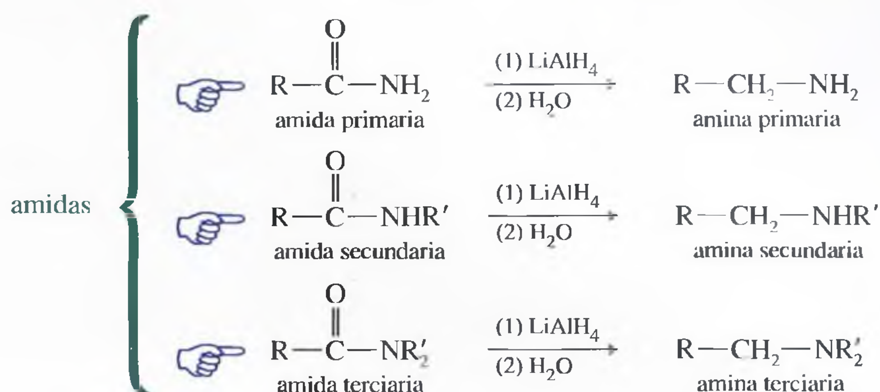


Ejemplo

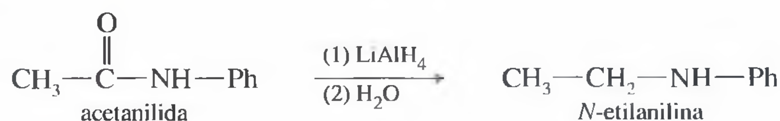


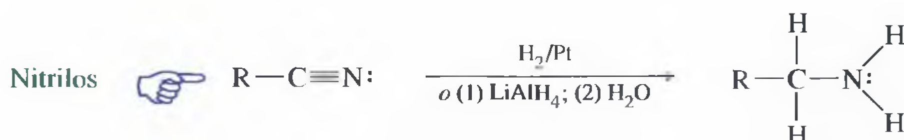
21.8C Reducción a aminas

El hidruro de aluminio y litio reduce a las amidas y nitrilos a aminas, proporcionando una de las mejores rutas sintéticas de aminas (Secciones 19.19B y 19.19C). Las amidas primarias y los nitrilos se reducen a aminas primarias. Las amidas secundarias se reducen a aminas secundarias y las amidas terciarias a aminas terciarias.

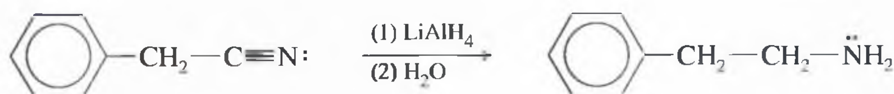


Ejemplo





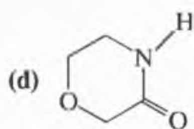
Ejemplo

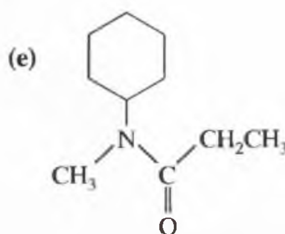


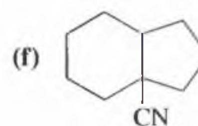
PROBLEMA 21.25

Diga qué productos se obtienen a partir de la reducción con hidruro de aluminio y litio (seguida de hidrólisis) de los siguientes compuestos:

(a) butironitrilo **(b)** *N*-ciclohexilacetamida **(c)** ε-caprolactama

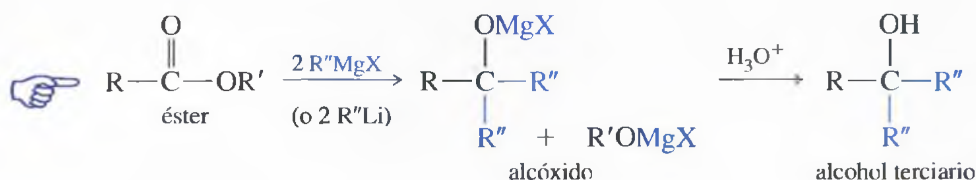
(d)


(e)


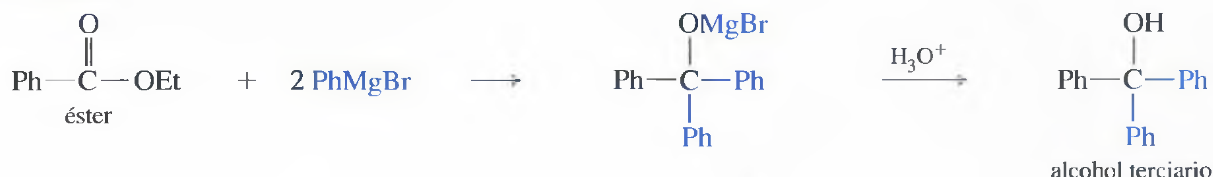
(f)


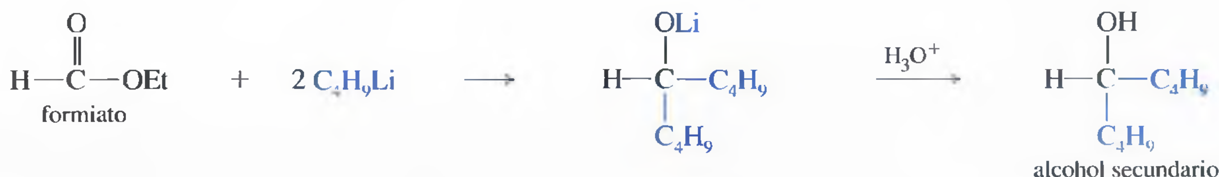
21.9 Reacciones de los derivados de ácidos con reactivos organometálicos

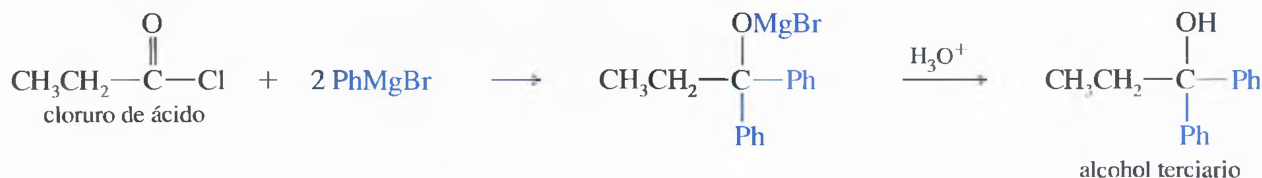
Ésteres y cloruros de ácido Los reactivos de Grignard y organometálicos se adicionan dos veces sucesivas a los cloruros de ácido y ésteres para generar alcóxidos (Sección 10.9D). La protonación de los alcóxidos da lugar a alcoholes.



Ejemplos







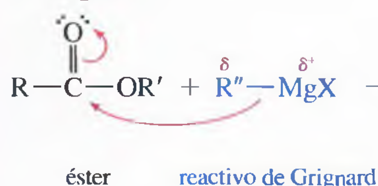
El mecanismo implica la sustitución nucleofílica en el átomo de carbono del grupo acilo. El ataque del reactivo organometálico de tipo carbaniónico, seguido de la eliminación del alcóxido (de un éster) o cloruro (de un cloruro de ácido), da lugar a una cetona. A la cetona se adiciona un segundo equivalente del reactivo organometálico para dar lugar al alcóxido. La hidrólisis da lugar a alcoholes terciarios, a no ser que el éster de partida sea un formiato (R = H), lo que daría lugar a un alcohol secundario. En cada caso, dos de los grupos o radicales del producto son iguales y derivan del reactivo organometálico.

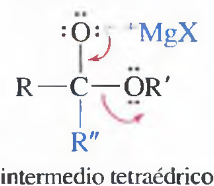
MECANISMO Reacción de un éster con dos moles de un reactivo de Grignard

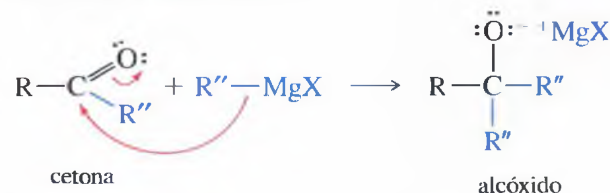
Paso 1: adición del reactivo de Grignard.

Paso 2: eliminación del alcóxido.

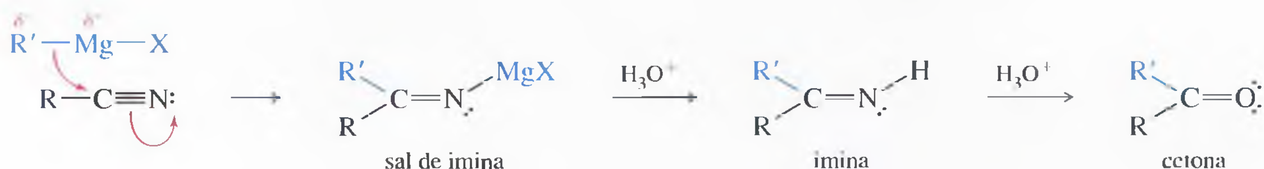
Paso 3: adición de otra molécula del reactivo de Grignard.



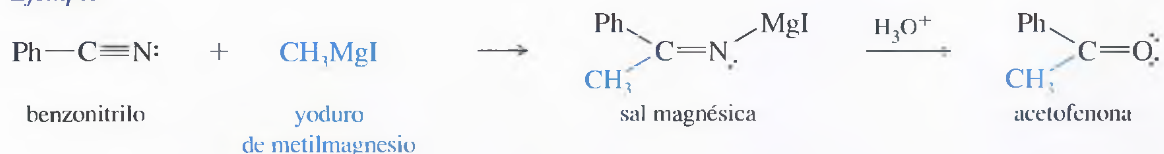




Nitrilos Un reactivo de Grignard u organometálico ataca al grupo ciano que es electrofílico para dar lugar a la sal de una imina. La hidrólisis ácida de la sal (en un segundo paso) da lugar a la imina, que más tarde se hidroliza a cetona (Sección 18.10).



Ejemplo



SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Los reactivos de Grignard se adicionan a los ésteres y a los cloruros de ácido para dar lugar a alcoholes terciarios, con un grupo o radical derivado del éster o del cloruro de ácido y dos grupos idénticos que provienen del reactivo de Grignard. Los ésteres del *ácido fórmico* dan lugar a alcoholes secundarios, con un hidrógeno (geminal al OH) procedente del éster y dos grupos idénticos procedentes del reactivo de Grignard.

PROBLEMA 21.26

Represente un mecanismo para la hidrólisis ácida de la sal magnésica de la imina anterior para dar acetofenona.

PROBLEMA 21.27

Represente un mecanismo para la reacción del cloruro de propanoílo con dos moles de bromuro de fenilmagnesio.

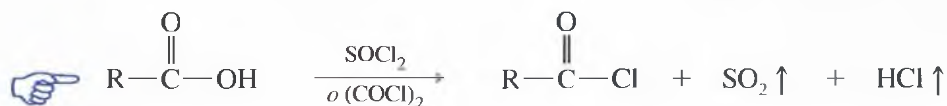
PROBLEMA 21.28

Explique cómo adicionaría un reactivo de Grignard a un éster o a un nitrilo para sintetizar:
(a) 4-fenil-4-heptanol
(b) 4-heptanol
(c) 2-pentanona

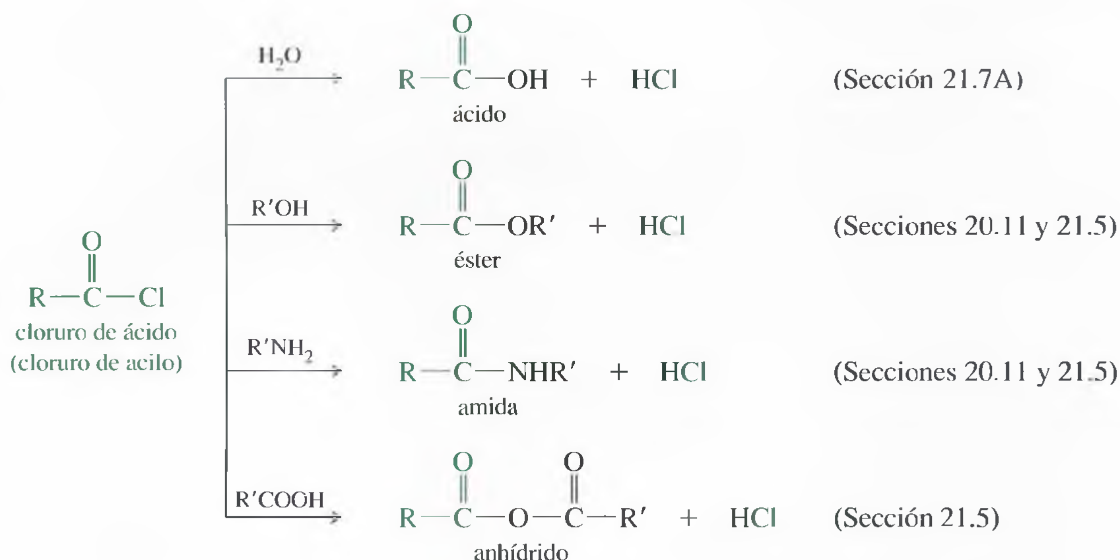
21.10 Resumen de la química de los cloruros de ácido

Una vez que se han tratado las reacciones y los mecanismos característicos de todos los derivados de ácido más frecuentes, se revisará la síntesis y las reacciones de cada tipo de compuesto. Además, en estas secciones se estudiarán reacciones que pertenecen a una clase específica de derivados de ácido.

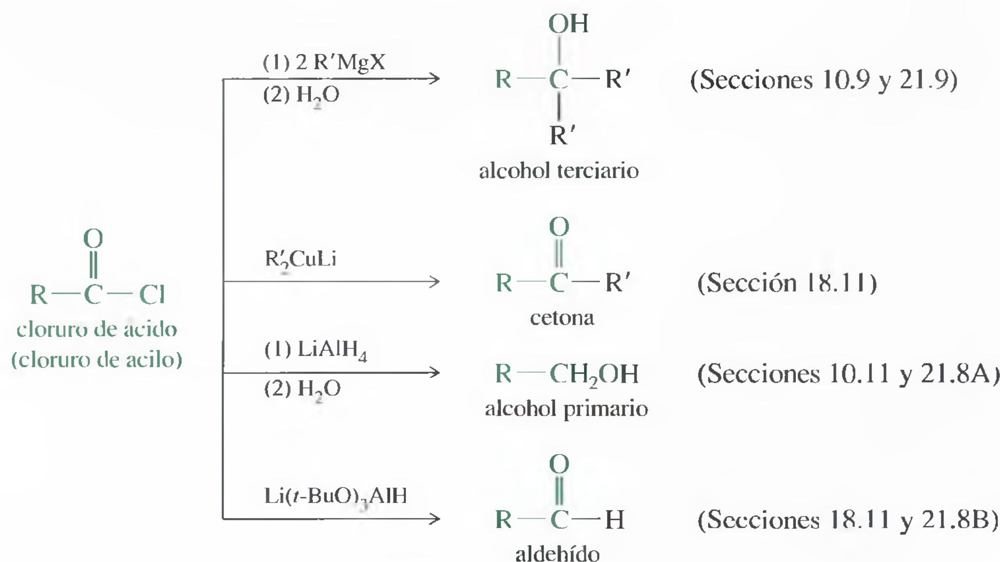
Síntesis de cloruros de ácido Los cloruros de ácido (cloruros de acilo) se sintetizan a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes, utilizando una amplia variedad de reactivos. Los reactivos más usados son el cloruro de tionilo ($SOCl_2$) y el cloruro de oxalilo $(COCl)_2$, ya que los subproductos que forman son gases que se liberan fácilmente del medio de reacción (Sección 21.11).



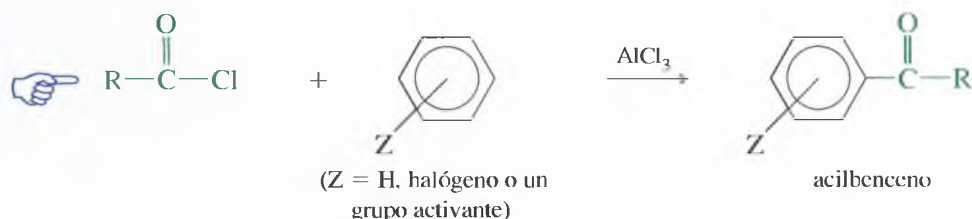
Reacciones de los cloruros de ácido Los cloruros de ácido reaccionan rápidamente con agua y con otros nucleófilos, por lo que no se encuentran en la naturaleza. Como son los más reactivos de los derivados de los ácidos carboxílicos, se transforman fácilmente en otros derivados de ácido. Con frecuencia, la mejor ruta sintética para obtener un éster, anhídrido o amida, suele incluir la utilización de un cloruro de acilo como intermedio.



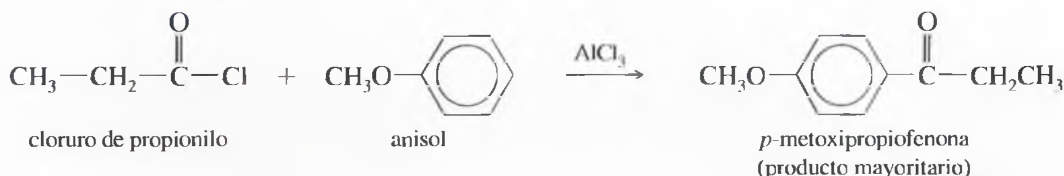
Los reactivos de Grignard y organometálicos se adicionan dos veces sucesivas a los cloruros de ácido para dar lugar a alcoholes terciarios (después de la hidrólisis). Los dialquilcupratos de litio se adicionan una sola vez a las cetonas. El hidruro de aluminio y litio adiciona dos equivalentes de hidruro a los cloruros de ácido, reduciéndolos hasta alcoholes primarios (después de la hidrólisis). Los cloruros de ácido reaccionan con un agente reductor más débil, como el hidruro de tri-(*terc*-butoxi)aluminio y litio para dar lugar a aldehídos.



Acilación de Friedel-Crafts de anillos aromáticos En presencia de cloruro de aluminio, los haluros de ácido acilan benceno, halobencenos y derivados del benceno activados. La acilación de Friedel-Crafts se estudió detalladamente en la Sección 17.11.



Ejemplo



PROBLEMA 21.29

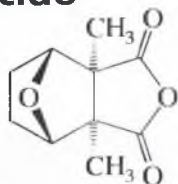
Represente un mecanismo para la acilación del anisol con cloruro de propionilo. Recuerde que la acilación de Friedel-Crafts implica a un ión acilio como el electrófilo en la sustitución electrofílica aromática.

PROBLEMA 21.30

Explique cómo se podría utilizar la acilación de Friedel-Crafts para sintetizar los siguientes compuestos:

(a) acetofenona **(b)** benzofenona **(c)** *n*-butilbenceno

21.11 Resumen de la química de los anhídridos de ácido

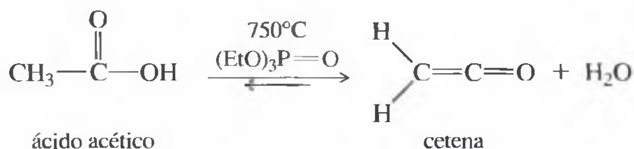


cantaridina

De la misma forma que los cloruros de ácido, los anhídridos son derivados de ácido activados y con frecuencia se utilizan para los mismos tipos de acilaciones. Los anhídridos no son tan reactivos como los cloruros de ácido, por lo que ocasionalmente se encuentran en la naturaleza. Por ejemplo, la cantaridina es un ingrediente tóxico de la «Cantárida», que se utiliza como vesicante (produce quemaduras) para destruir las verrugas de la piel.

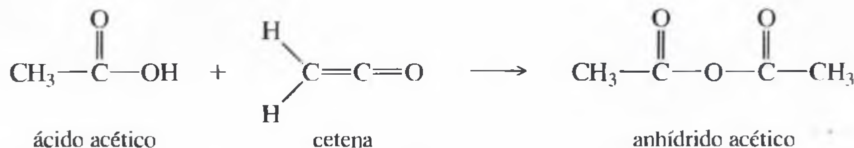
Como los anhídridos no son tan reactivos como los cloruros de ácido, suelen ser más selectivos en sus reacciones. Los anhídridos se suelen utilizar cuando el cloruro de ácido correspondiente es demasiado reactivo, no existe o es más caro que el anhídrido.

Anhídrido acético El anhídrido acético es el anhídrido, derivado de ácido carboxílico, más importante, el ácido acético. Aproximadamente se producen unos dos millones de toneladas al año de anhídrido acético. Se suele utilizar principalmente en la síntesis de plásticos, fibras y fármacos (ver la síntesis de la aspirina en la p. 968). El anhídrido acético está formado por la unión de dos moléculas de ácido acético con la pérdida de una molécula de agua. La síntesis industrial más frecuente del ácido acético consiste en la deshidratación del ácido acético para obtener cetena.

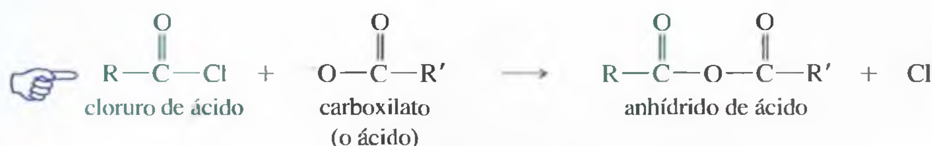


Esta deshidratación es altamente endotérmica ($\Delta H = +35$ kcal/mol $= +147$ kJ/mol) y al obtenerse dos moléculas a partir de una, el aumento de entropía es considerable. Por lo tanto, a una temperatura suficientemente alta (generalmente 750°), el equilibrio está desplazado hacia los productos. Para aumentar la velocidad de reacción, se añade fosfato de trietilo como catalizador.

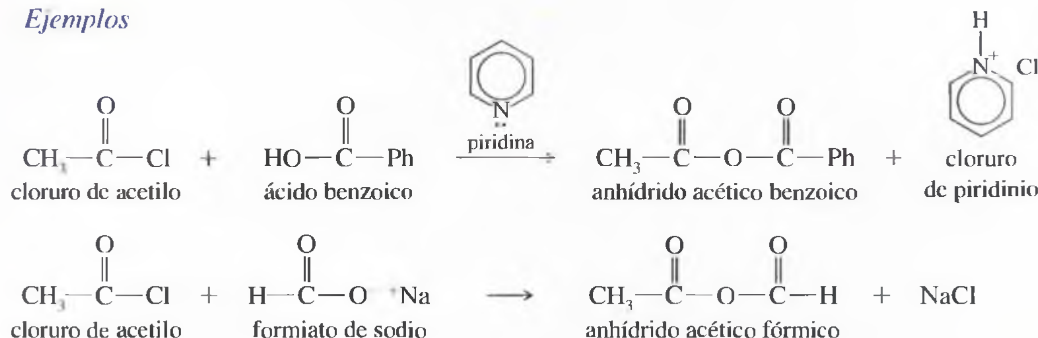
La cetena (gas a temperatura ambiente) se recoge en ácido acético, con el que reacciona rápida y cuantitativamente, y se obtiene anhídrido acético. Esta forma de obtener el anhídrido acético a gran escala es muy barata, lo que hace que el anhídrido acético sea un agente acilante conveniente y barato.



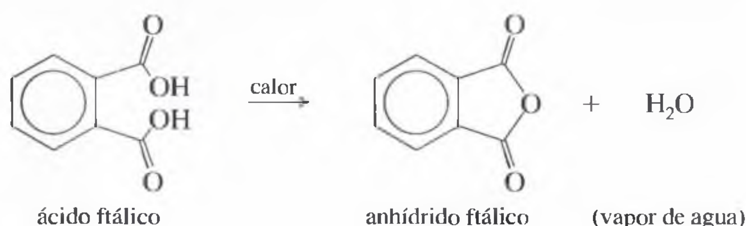
Síntesis general de anhídridos Otros anhídridos se obtienen por métodos menos especializados. El método más generalizado para obtener anhídrido consiste en hacer reaccionar un cloruro de ácido con un ácido carboxílico o con un carboxilato.

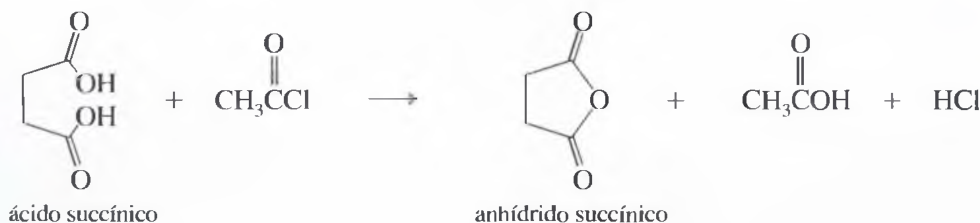


Ejemplos



Algunos anhídridos cíclicos se obtienen calentando el correspondiente diácido. Para acelerar la reacción, ocasionalmente se añade un agente deshidratante, como el cloruro de acetilo o el anhídrido acético. Como los anhídridos cíclicos de cinco y seis miembros son bastante estables, el equilibrio está desplazado hacia los productos cíclicos.

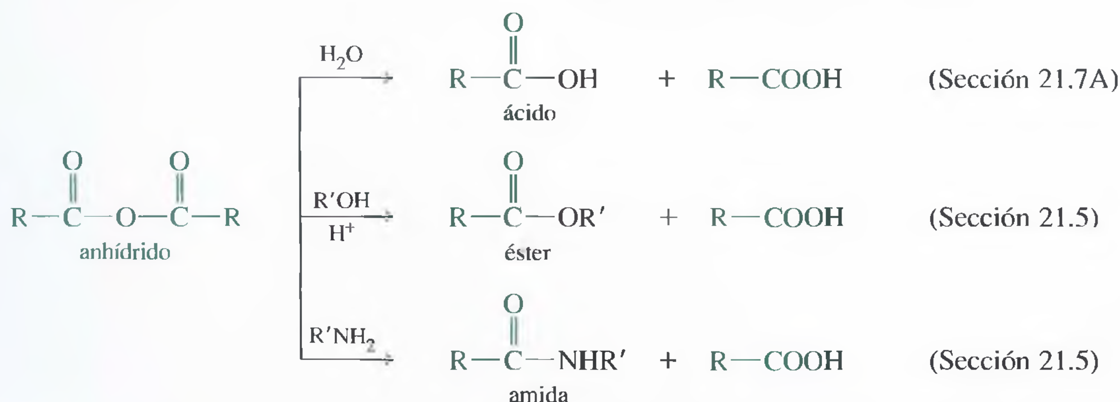




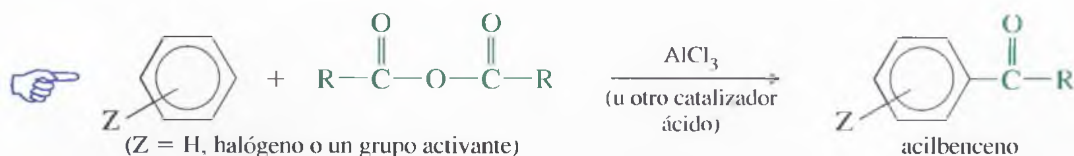


Las cantáridas segregan cantaridina, un agente vesificante fuerte. Si se aplasta una cantárida entre los dedos se producen quemaduras en la piel. Cuando los caballos comen heno que contiene cantáridas, con frecuencia mueren de gastroenteritis y de insuficiencia renal debido al envenamiento que produce la cantaridina.

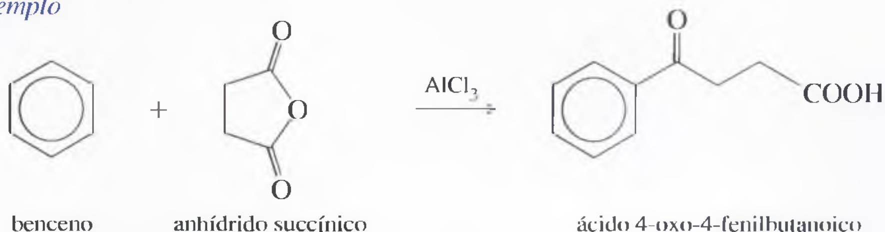
Reacciones de los anhídridos Los anhídridos experimentan muchas de las reacciones que experimentan los cloruros de ácido. De la misma forma que los cloruros de ácido, los anhídridos se transforman fácilmente en derivados de ácido menos reactivos.



Al igual que los cloruros de ácido, los anhídridos participan en la acilación de Friedel-Crafts. El catalizador puede ser cloruro de aluminio, ácido polifosfórico (APF) u otros ácidos. Los anhídridos cíclicos como agentes acilantes de Friedel-Crafts pueden proporcionar una funcionalidad adicional en las cadenas laterales del producto aromático acilado.

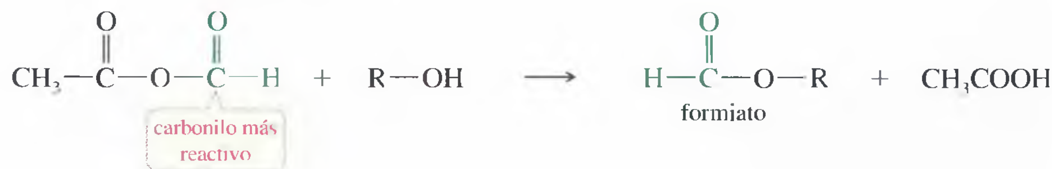


Ejemplo



En la mayoría de las reacciones de los anhídridos se pierde una de las dos moléculas de ácido como grupo saliente. Si se necesitara activar un ácido, para transformarlo en un anhídrido, sólo la mitad de los grupos ácido reaccionarían. La transformación de un ácido en cloruro de ácido es más fácil, y permite que todos los grupos ácido reaccionen. En la mayoría de los casos, es más fácil y más eficiente obtener y utilizar cloruros de ácido en lugar de anhídridos, sin embargo hay tres casos para los que es preferible utilizar anhídridos:

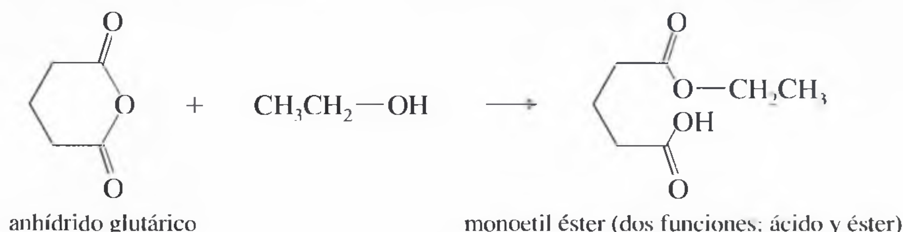
1. *Utilización de anhídrido acético.* El anhídrido acético es barato y fácil de usar, y se emplea en la acetilación de los alcoholes (para obtener acetatos) y de las aminas (para obtener acetamidas), ya que suele dar mejores rendimientos que si se utilizara cloruro de acetilo.
2. *Utilización de anhídrido acético fórmico.* El cloruro de formilo (cloruro del ácido fórmico) no se puede utilizar en la formilación ya que rápidamente se descompone a CO y HCl. El anhídrido acético fórmico, obtenido a partir de formiato de sodio y cloruro de acetilo, reacciona principalmente a través del grupo formilo. La falta de un grupo alquilo voluminoso, donante de electrones, hace que el grupo formilo esté menos impedido y sea más electrofílico que el grupo acetilo. Los alcoholes y las aminas se formilan con el anhídrido acético fórmico, y se obtienen formiatos y formamidas respectivamente.





3. *Utilización de anhídridos cíclicos para obtener compuestos difuncionales.* Con frecuencia es necesario transformar un grupo ácido de un diácido en un éster o una amida. Esta transformación se lleva a cabo fácilmente utilizando un anhídrido cíclico.

   Cuando un alcohol o una amina reaccionan con un anhídrido cíclico, sólo uno de los grupos carbonilo del anhídrido se transforma en un éster o amida, el otro grupo se libera como ión carboxilato obteniéndose un derivado difuncionalizado.



PROBLEMA 21.31

(a) Diga qué productos se obtendrán cuando el anhídrido acético fórmico reaccione con: (i) anilina y (ii) alcohol bencílico.
(b) Proponga mecanismos para estas reacciones.

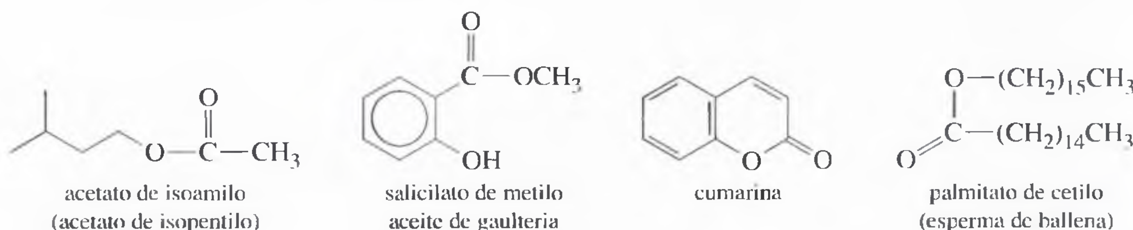
PROBLEMA 21.32

Explique cómo utilizaría anhídridos para sintetizar los siguientes compuestos. En cada caso, explique por qué es preferible utilizar un anhídrido en lugar de utilizar un cloruro de ácido.

(a) formiato de *n*-octilo **(b)** acetato de *n*-octilo
(c) monoamida del ácido ftálico **(d)** éster monometílico del ácido succínico

21.12 Resumen de la química de los ésteres

Los ésteres son los derivados de ácido más frecuentes. Se encuentran en los aceites esenciales de las plantas, dando lugar a los aromas afrutados que se asocian a sus flores y frutos maduros. Por ejemplo, el olor de los plátanos maduros se debe principalmente al acetato de isoamilo; el aceite de gaulteria contiene salicilato de metilo, que también se utiliza como medicamento; el aceite de lavanda y de clavo dulce contiene pequeñas cantidades de cumarina, que actúa como fijador, haciendo duraderos sus olores; el esperma de ballena contiene un alto porcentaje de una cera (palmitato de cetilo) que parece estar implicada en la regulación de la flotabilidad de estos cetáceos en el agua y posiblemente contribuye a la formación de una cámara de resonancia en el interior del cuerpo de estos animales, lo que facilitaría su comunicación mediante sonidos debajo del agua.



Los ésteres son muy utilizados en la industria como disolventes. El acetato de etilo es un buen disolvente de una amplia variedad de compuestos. Su toxicidad es baja comparada con otros disolventes. El acetato de etilo también se encuentra en los productos de limpieza, abrillantadores, pegamentos y difusores (*sprays*). El butirato de etilo y el butirato de butilo se utilizaron ampliamente como disolventes en las pinturas, incluyendo la mezcla butírica (*butirato dope*) que se pulverizaba sobre los tejidos de las cubiertas de las alas de los antiguos aviones para hacerlas más tersas y resistentes. Los poliésteres (Capítulo 26) se encuentran entre los polímeros más comunes; así, se utilizan para fabricar tejidos (Dracon®). películas (cintas de vídeo) y plásticos sólidos (envases para bebidas).

La cumarina es un anticoagulante que enlentece la coagulación de la sangre, produciendo hemorragias. Su aroma es similar al de la vainilla, por lo que a veces se encuentra como adulterante en el saborizante de vainilla importado. La ingestión de esta sustancia puede ser peligrosa.

Síntesis de ésteres Los ésteres generalmente se obtienen mediante la esterificación de Fischer de un ácido con un alcohol o mediante la reacción de un cloruro de ácido (o anhídrido) con un alcohol. Los ésteres metílicos se pueden obtener haciendo reaccionar el ácido con diazometano. El grupo alcohol de un éster se puede intercambiar mediante transesterificación, la cual puede ser catalizada por un ácido o por una base.







$$R{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}OR'' \;+\; R'{-}OH \xrightleftharpoons{H^+ \text{ o } ^-OR'} R{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}OR' \;+\; R''OH \qquad \text{(Sección 21.6)}$$

éster + alcohol → éster

$$R{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}OH \;+\; CH_2N_2 \longrightarrow R{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}OCH_3 \;+\; N_2\uparrow \qquad \text{(Sección 20.12)}$$

ácido + diazometano → éster metílico

Reacciones de los ésteres Los ésteres son mucho más estables que los cloruros de ácido y los anhídridos. Por ejemplo, la mayoría de los ésteres no reaccionan con el agua en condiciones neutras, sin embargo, se hidrolizan en condiciones ácidas o básicas, y una amina puede desplazar al grupo alcoxilo para formar una amida. El hidruro de aluminio y litio reduce a los ésteres hasta alcoholes primarios, y los reactivos de Grignard y organometálicos se adicionan dos veces sucesivas para dar lugar a alcoholes (después de hidrolizarse).

Éster: $R{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}OR'$

$$\xrightarrow[H^+ \text{ o } ^-OH]{H_2O} R{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}OH \;(\text{ácido}) \;+\; R'OH \qquad \text{(Sección 21.7B)}$$

$$\xrightarrow[H^+ \text{ o } ^-OR'']{R''OH} R{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}OR'' \;(\text{éster}) \;+\; R'OH \qquad \text{(Sección 21.6)}$$

$$\xrightarrow{R''NH_2} R{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}NHR'' \;(\text{amida}) \;+\; R'OH \qquad \text{(Sección 21.5)}$$

$$\xrightarrow[(2)\ H_2O]{(1)\ LiAlH_4} R{-}CH_2OH \;(\text{alcohol primario}) \;+\; R'OH \qquad \text{(Secciones 10.11 y 21.8A)}$$

$$\xrightarrow[(2)\ H_2O]{(1)\ 2\,R''MgX} R{-}\underset{\underset{\displaystyle R''}{|}}{\overset{\overset{\displaystyle OH}{|}}{C}}{-}R'' \;(\text{alcohol terciario}) \;+\; R'OH \qquad \text{(Secciones 10.9D y 21.9)}$$

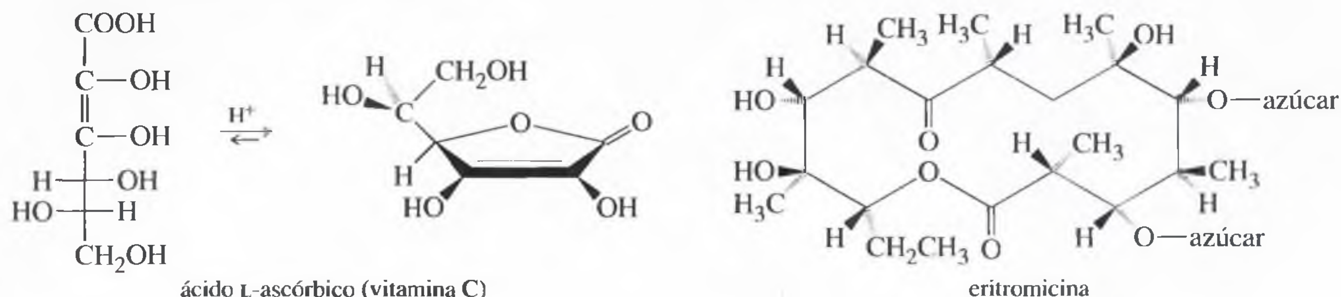
Formación de lactonas Las lactonas más simples que contienen anillos de cinco y seis miembros suelen ser más estables que los hidroxiácidos precursores de cadena abierta. Estas lactonas se forman espontáneamente en condiciones ácidas (vía esterificación de Fischer).

hidroxiácido (OH, COOH) 27% $\xrightleftharpoons{H^+}$ lactona 73% + H_2O

Las lactonas que energéticamente están más favorecidas se pueden sintetizar desplazando el equilibrio hacia los productos. Por ejemplo, la lactona de diez miembros del ácido 9-hidroxinonanoico se forma en una solución diluida en benceno en presencia de una pequeña cantidad de ácido *p*-toluensulfónico. La reacción se consigue completar por destilación del azeótropo benceno/agua, para eliminar el agua y desplazar el equilibrio hacia la derecha.

ácido 9-hidroxinonanoico (OH, COOH) $\xrightarrow[\text{benceno}]{H^+}$ lactona del ácido 9-hidroxinonanoico (95%) + H_2O (se elimina)

Las lactonas son frecuentes entre los productos naturales. Por ejemplo, el ácido L-ascórbico (vitamina C) es necesario en la dieta humana para evitar la enfermedad del tejido conectivo conocida como escorbuto. En soluciones ácidas, el ácido ascórbico es una mezcla en equilibrio de las formas cíclica y acíclica, pero predomina la forma cíclica. La eritromicina es un miembro del grupo de los antibióticos macrólidos (lactonas de anillos grandes), que se aísla del medio de cultivo de *Streptomices erythraeus*, e inhibe la síntesis de las proteínas de las bacterias, por lo que impide su crecimiento y desarrollo. La eritromicina es efectiva contra una amplia variedad de enfermedades, incluyendo las producidas por estafilococos, estreptococos, clamidia y la enfermedad del legionario.



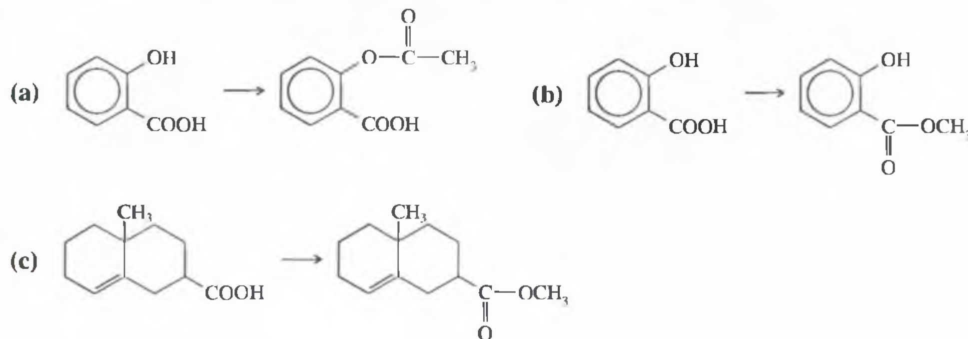
ácido L-ascórbico (vitamina C) eritromicina

PROBLEMA 21.33

Proponga un mecanismo para la formación de la lactona del ácido 9-hidroxinonanoico, representada anteriormente.

PROBLEMA 21.34

Sugiera qué reactivo es el más apropiado para cada síntesis y expliqué por qué.



PROBLEMA 21.35

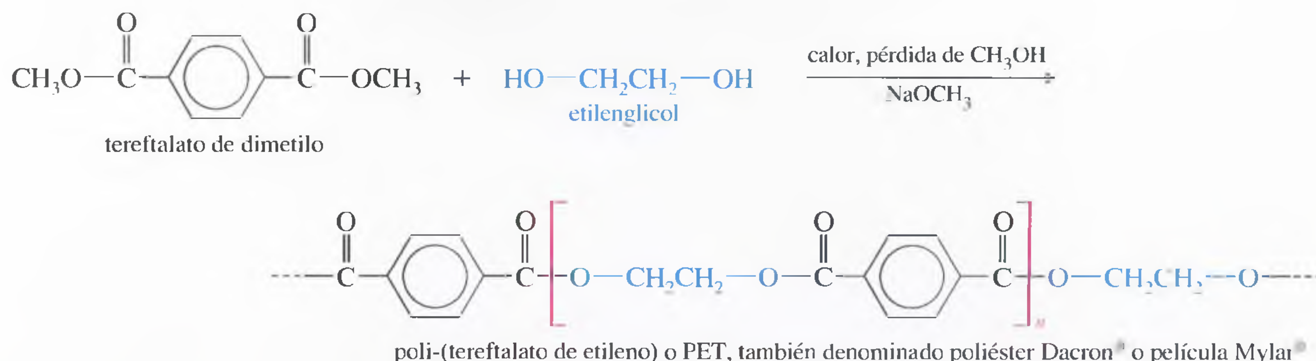
Indique cómo sintetizaría cada uno de los siguientes compuestos, a partir de un éster que no contenga más de ocho átomos de carbono. Se puede utilizar cualquier otro reactivo que sea necesario.

(a) $Ph_3C—OH$
(b) $(PhCH_2)_2CHOH$
(c) $PhCONHCH_2CH_3$
(d) Ph_2CHOH
(e) $PhCH_2OH$
(f) $PhCOOH$
(g) $PhCH_2COOCH(CH_3)_2$
(h) $PhCH_2—C(OH)(CH_2CH_3)_2$

Poliésteres Probablemente muchos de los tejidos que utilizamos cada uno de nosotros están hechos de algún tipo de poliéster. El poliéster de algunos tejidos probablemente sea Dacron® y seguramente el hilo con el que está cosida la ropa sea de Dacron®. Para fabricar los disquetes de los computadores se suele utilizar Mylar®, al igual que en la fabricación de las cintas de vídeo. Algunos de los componentes electrónicos de los computadores probablemente están aislados (para evitar descargas eléctricas) con un recubrimiento o película de la resina de poliéster Glyptal®. Las botellas de plástico para las bebidas sin alcohol se suelen fabricar con resina de poli-(tereftalato de etileno), conocido con el nombre comercial de PET.

Todos estos plásticos esencialmente son el mismo polímero, compuesto por ácido tereftálico (ácido *p*-ftálico) esterificado con etilenglicol. Este poliéster se obtiene mediante

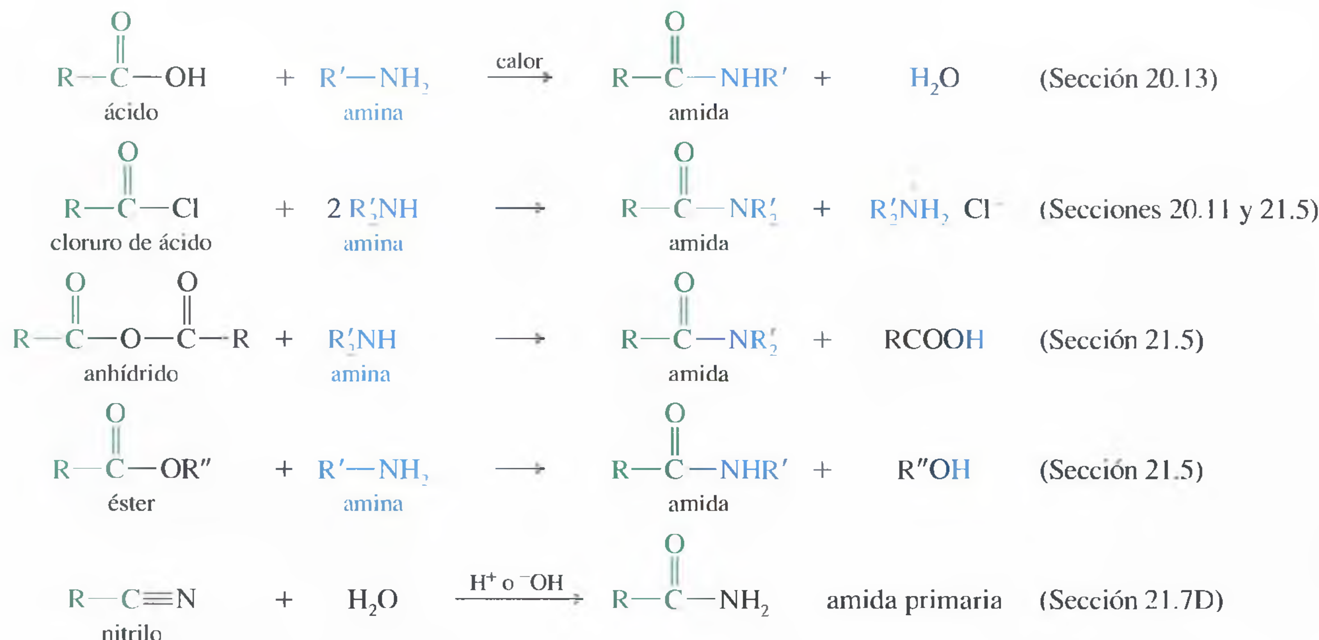
la transesterificación del tereftalato de dimetilo con etilenglicol, catalizado por una base, a una temperatura de 150°C. A esta temperatura, el metanol se elimina en forma gaseosa, lo que hace que la reacción se complete. En el Capítulo 26 se estudiarán los poliésteres y los polímeros más detalladamente.



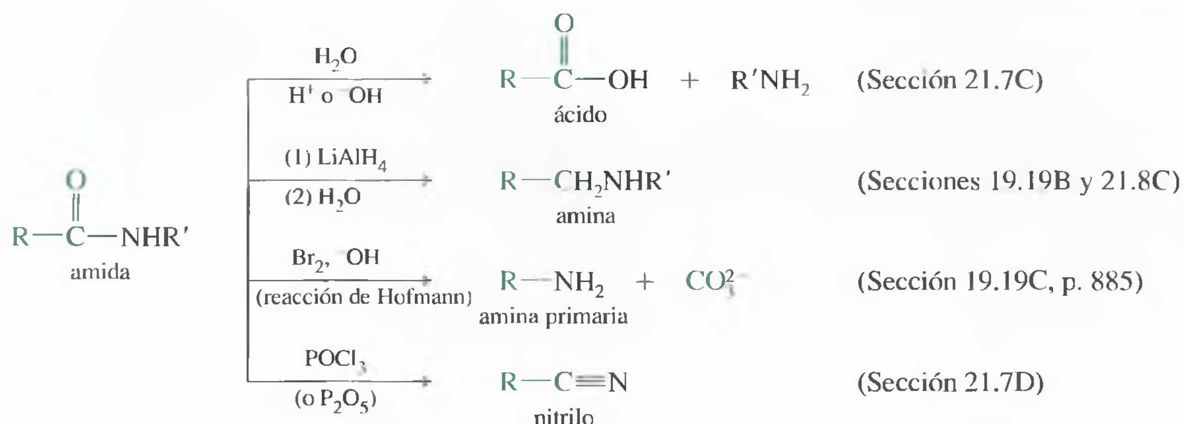
poli-(tereftalato de etileno) o PET, también denominado poliéster Dacron® o película Mylar®

21.13 Resumen de la química de las amidas

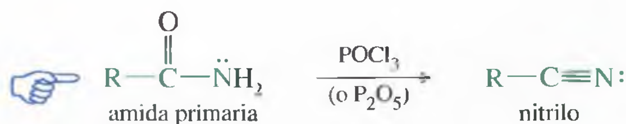
Síntesis de amidas Las amidas son los derivados de ácido menos reactivos, por lo que se pueden obtener a partir de los demás derivados de ácido. En el laboratorio, las amidas generalmente se sintetizan a partir de un cloruro de ácido (o anhídrido) con una amina. La síntesis industrial más frecuente consiste en calentar un ácido con una amina y promoviendo la condensación, con la eliminación de agua. Los ésteres reaccionan con las aminas y el amoniaco para formar amidas. La hidrólisis parcial de los nitrilos también da lugar a la formación de amidas.



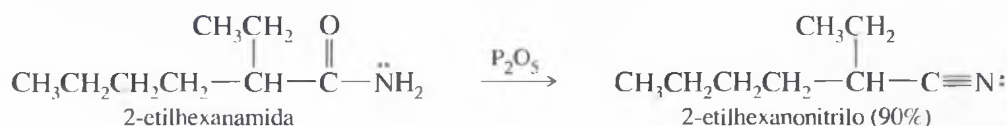
Reacciones de las amidas Como las amidas son los derivados de ácido más estables, no se transforman fácilmente en otros derivados mediante sustitución nucleofílica en el grupo acilo. Desde el punto de vista sintético, su reacción más importante es la reducción a aminas, que es uno de los mejores métodos de síntesis de aminas. El reordenamiento de Hofmann (Sección 19.19C) también transforma las amidas en aminas, con la pérdida de un átomo de carbono. Las amidas también se hidrolizan por la acción de ácidos o bases fuertes. De la misma forma que los nitrilos se pueden hidrolizar a amidas, las amidas se pueden deshidratar a nitrilos.



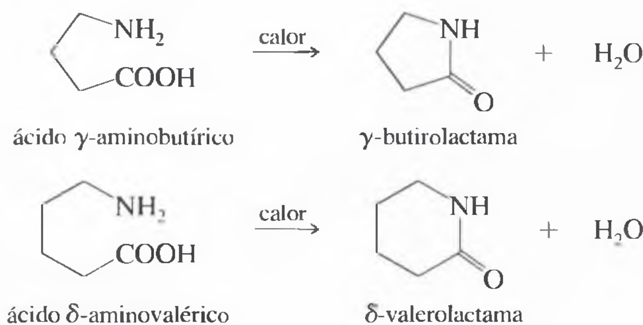
Deshidratación de amidas a nitrilos Los agentes deshidratantes fuertes pueden eliminar agua de las amidas primarias para formar nitrilos. La deshidratación de las amidas es uno de los métodos más frecuentes de síntesis de nitrilos. El pentóxido de fósforo (P_2O_5) es el reactivo que se suele utilizar para realizar esta deshidratación, aunque el oxicloruro de fósforo ($POCl_3$) a veces da lugar a mejores rendimientos.



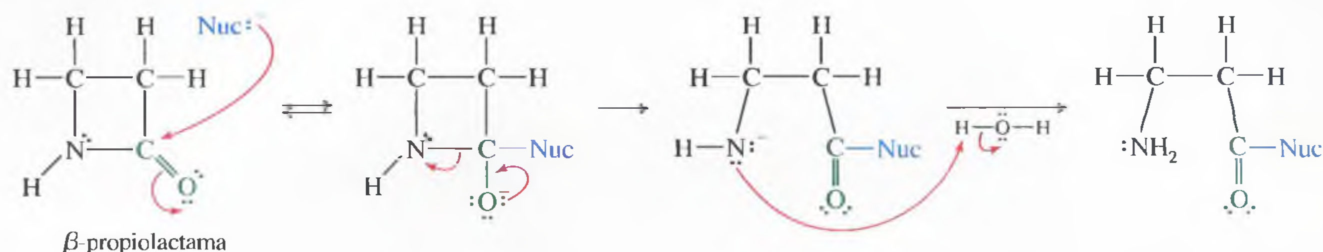
Ejemplo



Formación de lactamas Las lactamas de cinco miembros (γ-lactamas) y de seis miembros (δ-lactamas) se suelen obtener calentando o añadiendo un agente deshidratante a los γ-aminoácidos o δ-aminoácidos correspondientes. Las lactamas que contienen anillos de menor o mayor número de carbonos no se suelen obtener en estas condiciones.

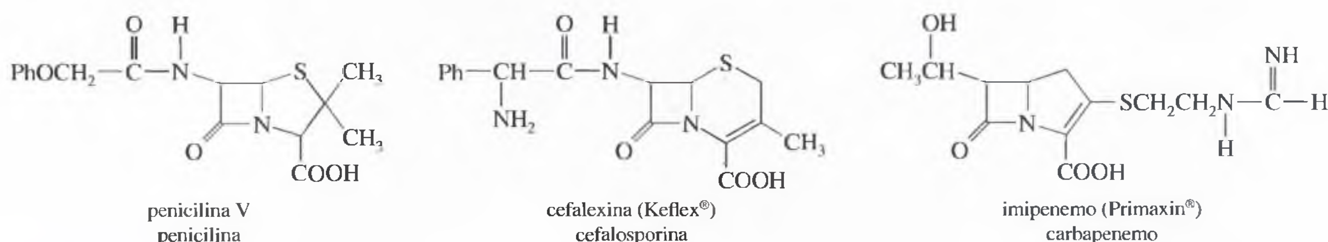


Reactividad biológica de las β-lactamas Las β-lactamas son amidas con una reactividad inusual, son capaces de acilar una amplia variedad de nucleófilos. La tensión de un anillo de cuatro miembros parece ser la responsable de la reactividad de las β-lactamas. Cuando una β-lactama acila a un nucleófilo, el anillo se abre y se libera la tensión de anillo.



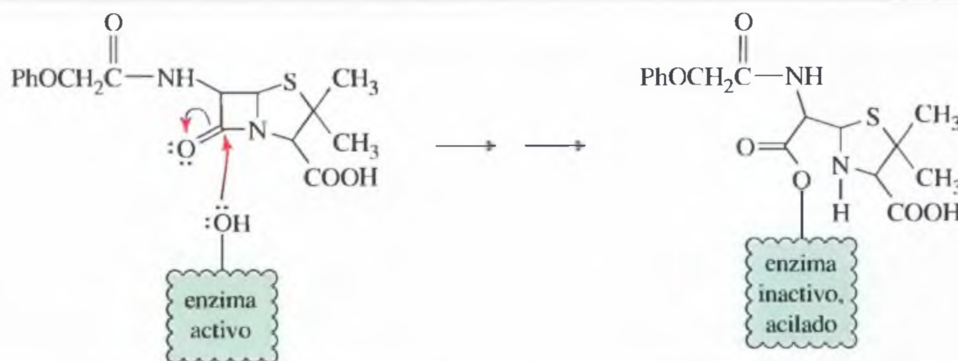
β-propiolactama

El anillo de β-lactama se encuentra en tres clases importantes de antibióticos, todos ellos aislados a partir de hongos. Las *penicilinas* son anillos de β-lactamas fusionados a un anillo de cinco miembros que contiene un átomo de azufre. Las *cefalosporinas* tienen un anillo de β-lactama fusionado a un anillo insaturado de seis miembros que contiene un átomo de azufre. Los *carbapenemos* tienen un anillo de β-lactama fusionado a un anillo insaturado de cinco miembros con un átomo de azufre enlazado al anillo. Las estructuras de la penicilina V, cefalexina, y del imipenemo ilustran estas tres clases de antibióticos.



Las bacterias resistentes inactivan los antibióticos de β-lactama por hidrólisis del anillo de lactama. El Augmentine® es un medicamento compuesto por un antibiótico β-lactánico y por una sustancia[1] que bloquea el enzima bacteriano responsable de la hidrólisis de la β-lactama. La combinación permite al antibiótico alcanzar intacta la pared celular de la bacteria.

Estos antibióticos de β-lactámicos aparentemente funcionan interfiriendo en la síntesis de las paredes celulares de las bacterias. La Figura 21.11 muestra cómo el grupo carbonilo de la β-lactama acila a un grupo hidroxilo (procedente de un residuo proteico de serina) en uno de los enzimas que están implicadas en la formación de la pared celular. El enzima acilado es inactivo para la síntesis de la proteína de la pared celular. Este paso de acilación es inusual ya que transforma una amida en un éster, una reacción que sería endotérmica, con un perfil creciente (en un diagrama de la energía *versus* la coordenada de reacción). Sin embargo, en la β-lactama, la tensión del anillo de cuatro miembros activa lo suficiente a la función amida para acilar a un alcohol y dar lugar a un éster en un paso exotérmico.



▶ Figura 21.11
Los antibióticos de β-lactámicos actúan acilando e inactivando uno de los enzimas que se necesitan para construir la pared celular de la bacteria.

PROBLEMA 21.36

Explique cómo llevaría a cabo las siguientes síntesis. Se pueden utilizar los reactivos que sean necesarios.

(a) ácido benzoico ⟶ bencildimetilamina
(b) pirrolidina ⟶ *N*-metilpirrolidina

[1] *Nota de los traductores:* la sustancia a la que se hace referencia es el ácido clavulánico, inhibidor de las β-lactamasas bacterianas.

PROBLEMA 21.37

A los nitrilos se los considera derivados de ácidos carboxílicos ya que se suelen preparar a partir de los ácidos mediante la deshidratación de sus amidas primarias. Explique cómo transformaría los siguientes ácidos carboxílicos en nitrilos.
(a) ácido butírico ⟶ butironitrilo (b) ácido benzoico ⟶ benzonitrilo
(c) ácido ciclopentanocarboxílico ⟶ ciclopentanocarbonitrilo

Poliamidas: Nylon El descubrimiento del Nylon en 1938 hizo posible la obtención de una amplia variedad de fibras resistentes, tejidos y plásticos que siguen utilizándose en la actualidad. La forma más frecuente de Nylon se denomina Nylon 6,6 ya que se forma a partir de un diácido de 6 átomos de carbono y una diamina de 6 átomos de carbono. El Nylon 6,6 se obtiene mezclando ácido adípico y 1,6-hexanodiamina (nombre común, *hexametilendiamina*) dando lugar a la «sal de Nylon» que, a continuación, se calienta para eliminar agua y formar los enlaces amida. El producto fundido es extrudido en filamentos continuos y estirado para alinear las cadenas de polímeros. La combinación de este alineamiento de las cadenas poliméricas y los fuertes enlaces de hidrógeno de las amidas entre las cadenas hace que las fibras de Nylon sean muy resistentes. En el Capítulo 26 se estudiará la química del Nylon más detalladamente.

Producción de filamentos continuos de Nylon.

$$HO-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(CH_2)_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH + H_2N-(CH_2)_6-NH_2 \longrightarrow {}^{-}O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(CH_2)_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O^{-} \quad {}^{+}H_3N-(CH_2)_6-NH_3^{+}$$

ácido adípico — hexametilendiamina — «sal de Nylon»

calor, $-H_2O$

$$\cdots\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(CH_2)_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\left[NH-(CH_2)_6-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(CH_2)_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}\right]_n-NH-(CH_2)_6-NH\cdots$$

poli(hexametilen adipamida), denominada Nylon 6,6

21.14 Resumen de la química de los nitrilos

A pesar de que los nitrilos no tienen grupo acilo, se los considera derivados de ácido ya que se hidrolizan a ácidos carboxílicos. Los nitrilos frecuentemente se obtienen a partir de ácidos carboxílicos (con el mismo número de carbonos) mediante la transformación a amidas primarias seguida de deshidratación. También se obtienen a partir de haluros de alquilo primarios y tosilatos (añadiendo un carbono) mediante la sustitución nucleofílica con ión cianuro. Los cianuros de arilo se pueden obtener a partir de la reacción de Sandmeyer de una sal de arildiazonio con cianuro de cobre (I). Los α-hidroxinitrilos (cianohidrinas) se obtienen mediante la reacción de cetonas y aldehídos con HCN.

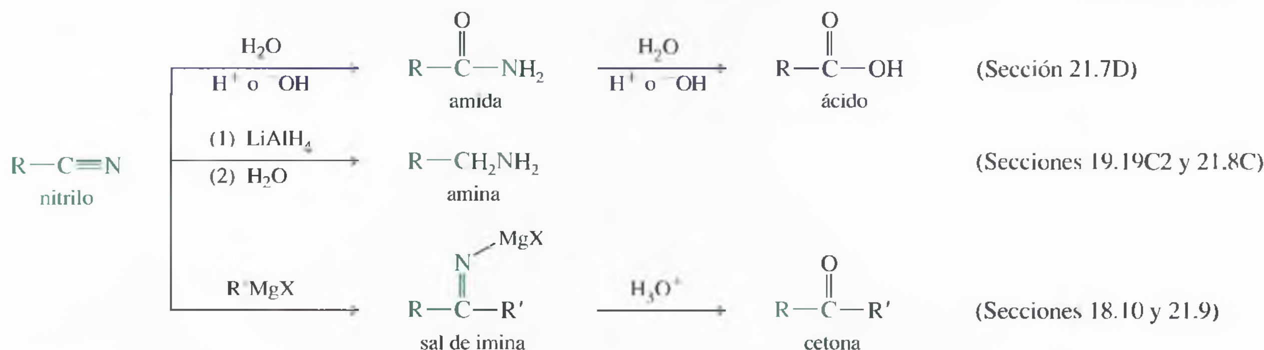
$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH_2 \xrightarrow{POCl_3} R-C\equiv N \qquad \text{(Sección 21.13)}$$
amida primaria → nitrilo

$$R-X\ (1^\circ) \xrightarrow{NaCN} R-C\equiv N + Na^+\ X^- \qquad \text{(Sección 6.9)}$$
haluro de alquilo → nitrilo

$$Ar-\overset{+}{N}\equiv N \xrightarrow{CuCN} Ar-C\equiv N + N_2\uparrow \qquad \text{(Sección 19.18)}$$
sal de diazonio → aril nitrilo

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R' \xrightarrow[KCN]{HCN} R-\overset{HO\quad C\equiv N}{\overset{\backslash\ /}{C}}-R' \qquad \text{(Sección 18.15)}$$
cetona o aldehído → cianohidrina

Reacciones de los nitrilos Los nitrilos experimentan hidrólisis ácida o básica dando lugar a amidas, que posteriormente se pueden hidrolizar a ácidos carboxílicos. La reducción de un nitrilo por hidruro de aluminio y litio da lugar a una amina primaria, y la reacción con un reactivo de Grignard da lugar a una imina, que se hidroliza para formar una cetona.



La presencia de nitrilos en la atmósfera de otros planetas es significativa, ya que podrían ser precursores de las moléculas biológicas; por ejemplo, los nitrilos pueden dar lugar a aminoácidos (Sección 24.5D), unidades fundamentales de las proteínas.

PROBLEMA 21.38

Explique cómo llevaría a cabo las siguientes transformaciones:

(a) ácido fenilacético ⟶ fenilacetonitrilo
(b) ácido fenilacético ⟶ 3-fenilpropionitrilo
(c) *p*-cloronitrobenceno ⟶ *p*-clorobenzonitrilo

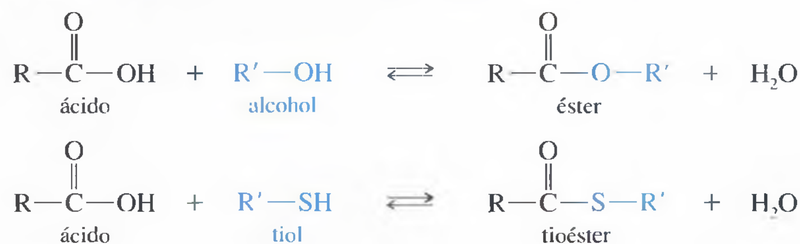
PROBLEMA 21.39

Explique cómo llevaría a cabo las siguientes transformaciones utilizando como intermedio un nitrilo. Se pueden utilizar los reactivos que sean necesarios.

(a) 1-hexanol ⟶ 1-heptanamina
(b) ciclohexanocarboxamida ⟶ ciclohexil etil cetona
(c) 1-octanol ⟶ 2-decanona

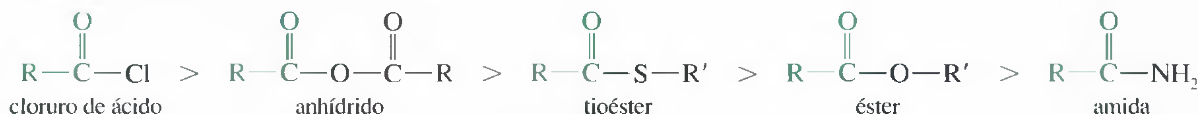
21.15 Tioésteres

La mayoría de los ésteres se forman a partir de ácidos carboxílicos y alcoholes. Los **tioésteres** están formados por un ácido carboxílico y un tiol. A los tioésteres también se les denomina *ésteres tiol*[2] para enfatizar el hecho de que son derivados de los tioles.



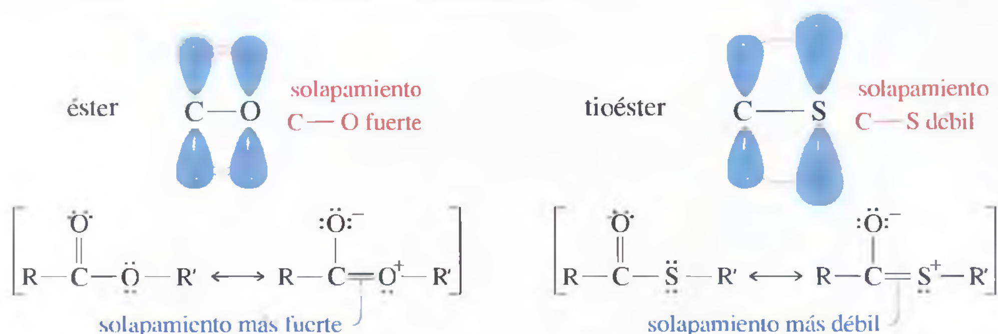
Los tioésteres son más reactivos respecto a la sustitución nucleofílica en el grupo acilo que los ésteres normales, pero menos reactivos que los cloruros de ácido y los anhídridos. Si se incluyen los tioésteres en el orden de reactividad, se obtiene la siguiente secuencia:

Reactividad relativa



La mayor reactividad de los tioésteres se debe principalmente a dos factores. Primero, la estabilización por resonancia de un tioéster es menor que la de un éster. En un tioéster,

[2] *Nota de los traductores:* existen dos tipos de monotioésteres, dependiendo de si es el oxígeno carbonílico o el oxígeno alcoxílico el que ha sido sustituido por azufre. Así, la IUPAC diferencia estas dos estructuras en la forma que se ejemplifica a continuación: el tioéster CH_3—(C═S)—OEt se denominaría como etanotioato de *O*-etilo, mientras que el tioéster CH_3—(C═O)—S—Et se nombraría como etanotioato de *S*-etilo.

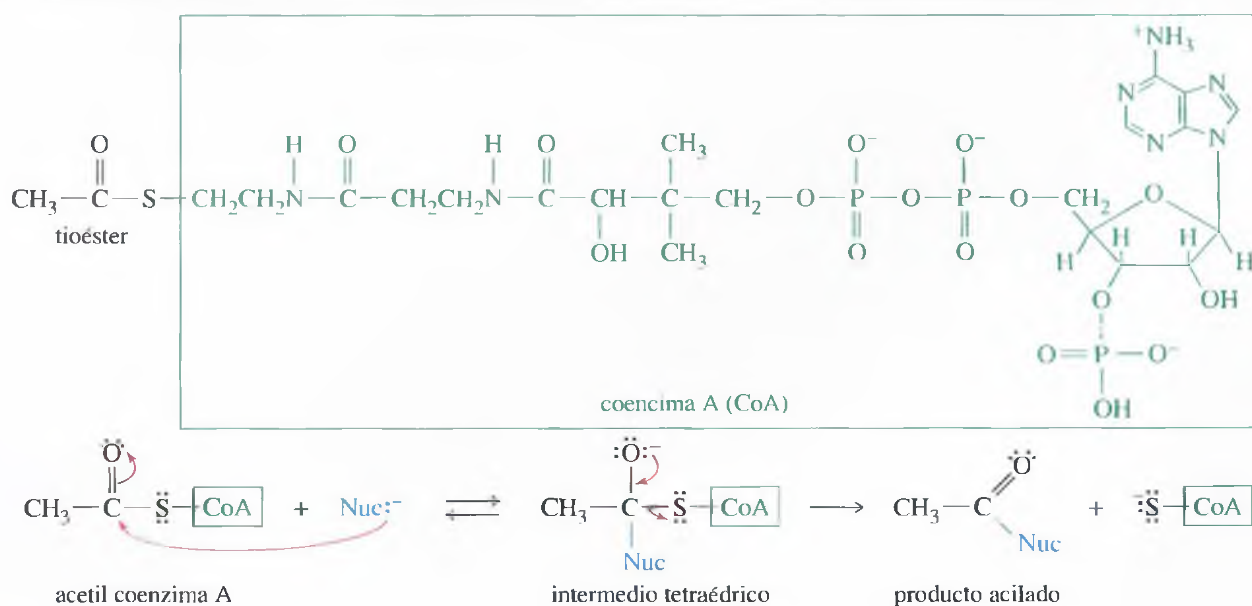


◀ **Figura 21.12**
El solapamiento en la resonancia de un tioéster no es tan efectivo como en un éster.

en la segunda forma de resonancia hay un solapamiento entre un orbital $2p$ del carbono y un orbital $3p$ del azufre (Figura 21.12). Estos orbitales son de tamaños diferentes y están localizados a distintas distancias del núcleo. Este solapamiento es débil y relativamente poco efectivo, haciendo que el enlace C—S de un tioéster sea más débil que el enlace C—O de un éster.

La segunda diferencia radica en los grupos salientes: un anión sulfuro de alquilo ($^-$:S̈—R) es un grupo saliente mejor que un anión alcóxido ($^-$:Ö—R) ya que el sulfuro es menos básico que un alcóxido y el átomo de azufre, más voluminoso, tiene la carga negativa repartida en un volumen superior. El azufre también es más polarizable que el oxígeno, lo que incrementa su capacidad de formar enlaces en el momento de desprenderse el anión sulfuro de alquilo (Sección 6.11A).

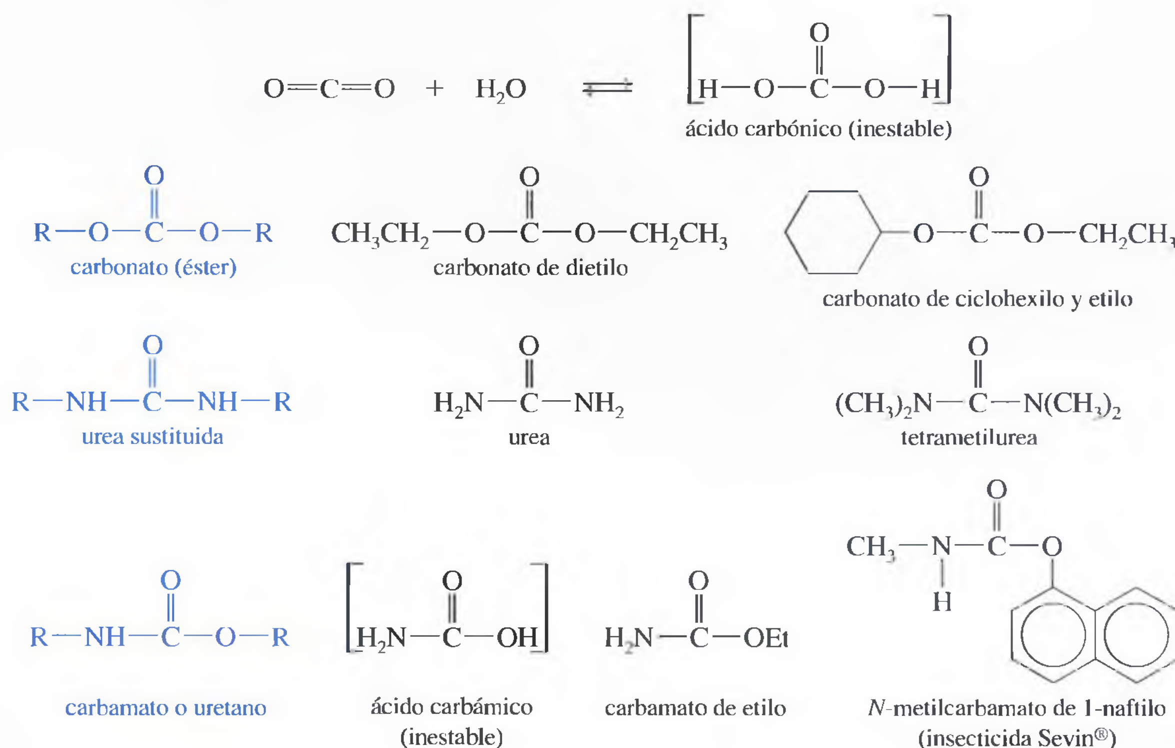
Los seres vivos necesitan reactivos acilantes, pero los haluros de ácido y los anhídridos son demasiado reactivos para una acilación selectiva. Además, se hidrolizarían en el medio acuoso en el que se encuentran los seres vivos. Los tioésteres no son tan susceptibles a la hidrólisis, por lo que son unos buenos reactivos acilantes. Por esta razón, los tioésteres son los agentes acilantes más frecuentes en los seres vivos. En muchas acilaciones bioquímicas hay transferencia de grupos acilo de los tioésteres del coenzima A (CoA). En la Figura 21.13 se representa la estructura del acetil-coenzima A, junto con el mecanismo de la transferencia del grupo acetilo a un nucleófilo. El acetil-CoA es el reactivo acilante, estable en agua, de los seres vivos, equivalente al cloruro de acetilo (o anhídrido acético) en la síntesis orgánica.



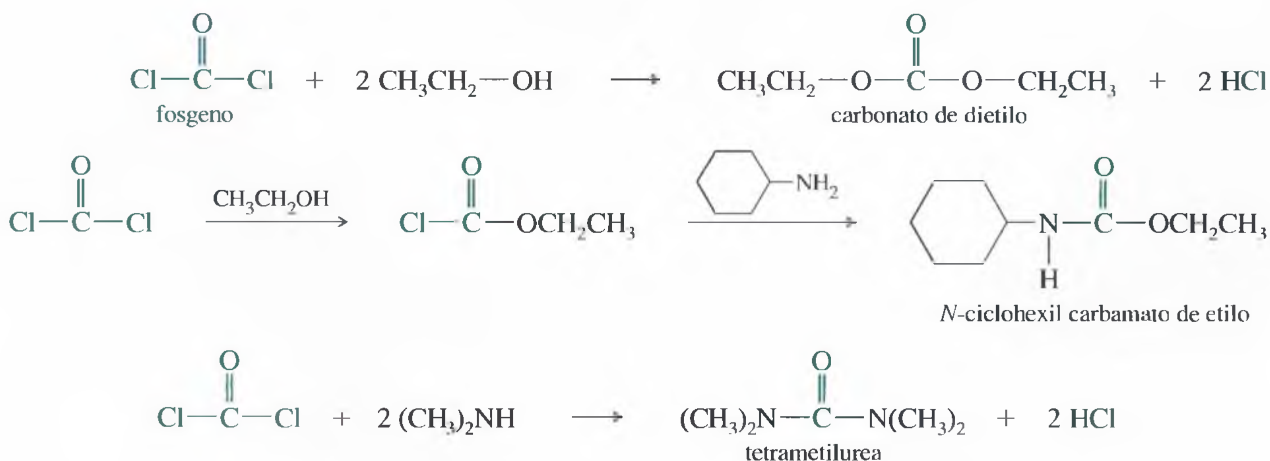
▲ **Figura 21.13**
El coenzima A (CoA) es un tiol cuyos tioésteres actúan como reactivos bioquímicos de transferencia del grupo acilo. El acetil-CoA transfiere un grupo acetilo a un nucleófilo, actuando el coenzima A como grupo saliente.

21.16 Ésteres y amidas del ácido carbónico

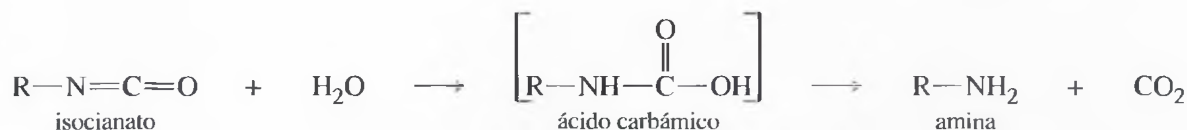
El **ácido carbónico** (H_2CO_3) se forma cuando el dióxido de carbono se disuelve en agua. A pesar de que el ácido carbónico está constantemente en equilibrio con el dióxido de carbono y el agua, tiene varios derivados estables importantes. Los **carbonatos de dialquilo** son diésteres del ácido carbónico, con dos grupos alcoxilo sustituyendo a los grupos hidroxilo del ácido carbónico. Las **ureas** son diamidas del ácido carbónico, con dos átomos de nitrógeno enlazados al grupo carbonilo. La urea no sustituida, denominada simplemente *urea*, es la sustancia excretada por los mamíferos que se produce en el metabolismo del exceso de proteínas. Los **carbamatos (uretanos)** son los ésteres relativamente estables del **ácido carbámico** (muy inestable), que es formalmente la monoamida del ácido carbónico.

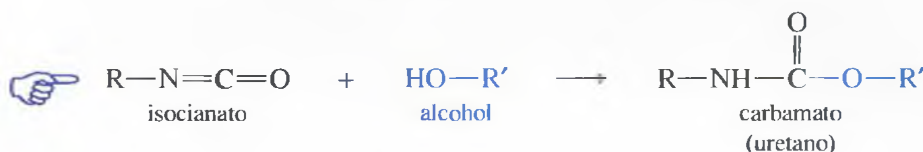


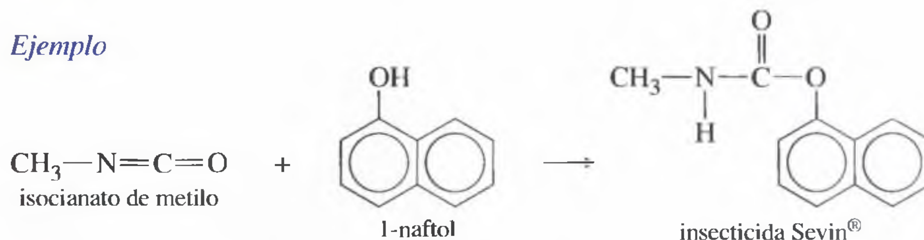
La mayoría de estos derivados se sintetizan por sustitución nucleofílica en el grupo acilo del fosgeno, que es el dicloruro del ácido carbónico.



Otra forma de obtener uretanos es el tratamiento de un alcohol o un fenol con un **isocianato**, que es formalmente un anhídrido del ácido carbámico. A pesar de que el ácido carbámico es inestable, el uretano es estable. Ésta es la forma de obtener el insecticida Sevin®.







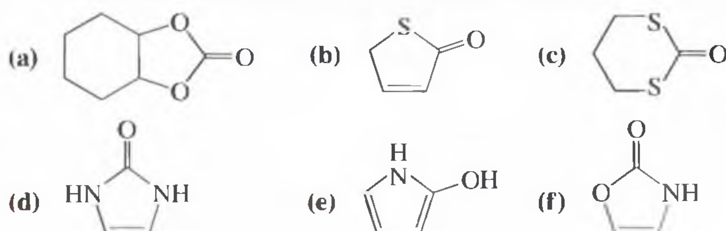
PROBLEMA 21.40

Proponga un mecanismo para la reacción del isocianato de metilo con 1-naftol para obtener el insecticida Sevin®.

PROBLEMA 21.41

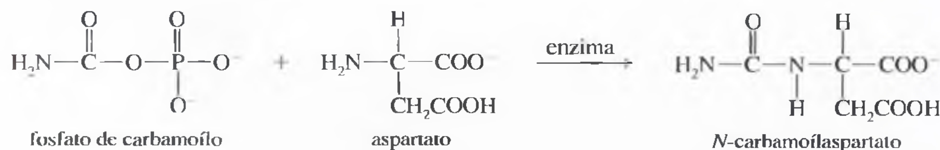
Para cada uno de los siguientes compuestos heterocíclicos:

(i) Explique qué tipo de ácido está presente.
(ii) Diga qué compuestos se obtendrán a partir de una hidrólisis completa.
(iii) ¿Alguno de los anillos es aromático? Explíquelo.

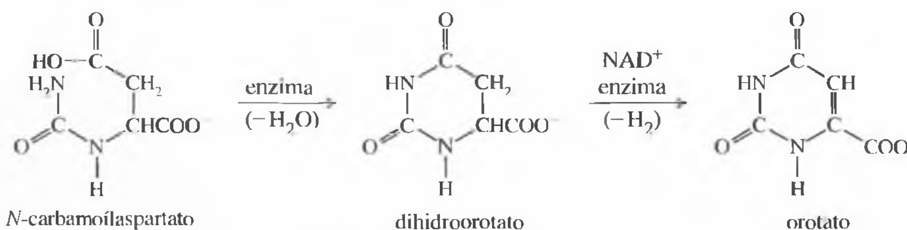


PROBLEMA 21.42

La biosíntesis de las bases pirimidínicas del ADN se produce vía *N*-carbamoílaspartato, que se forma de la siguiente manera:



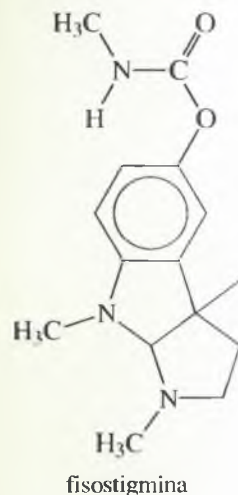
El *N*-carbamoílaspartato se cicla por acción de un enzima, dando lugar a dihidroorotato, que se deshidrogena a orotato, un precursor directo de las bases pirimidínicas (las estructuras de las bases pirimidínicas se representan en la Sección 23.21).

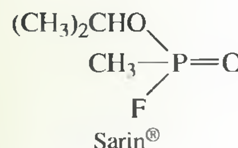


(a) ¿Qué clase de compuesto es el fosfato de carbamoílo? ¿Reaccionaría este compuesto con una amina para formar una amida?

(b) ¿Qué tipo de amida es el *N*-carbamoílaspartato?

El desarrollo del Sevin™ y de los insecticidas análogos se debió a los estudios sobre el alcaloide fisostigmina, que tiene una subunidad de carbamato de metilo. Estos estudios también condujeron al desarrollo de potentes gases nerviosos (gases de guerra) como el Sarin™.


fisostigmina



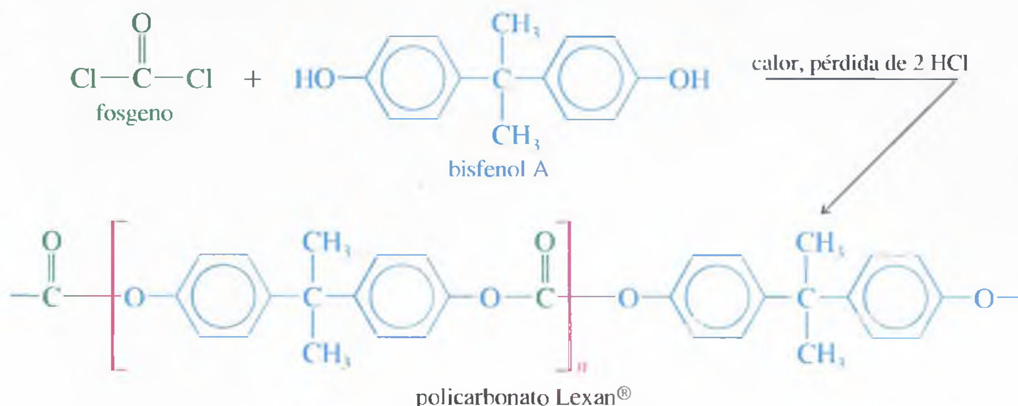
Sarin®

(c) ¿Qué clase de reacción cicla el *N*-carbamoilaspartato a dihidroorotato?
(d) ¿El orotato es aromático? Represente la estructura de la pirimidina. ¿Por qué al orotato se le denomina «base pirimidínica»? (*Sugerencia:* considere los tautómeros.)

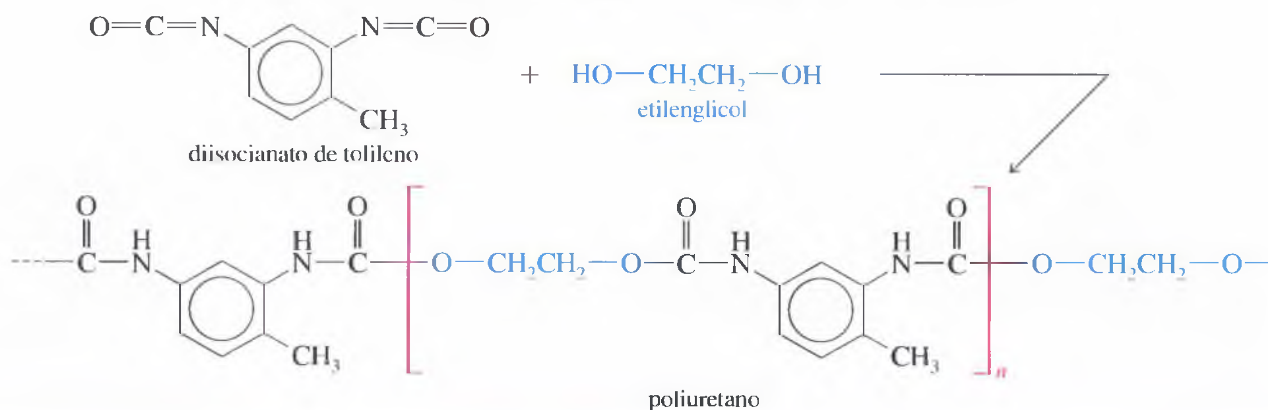


Antes del desarrollo de las ruedas de poliuretano, duras y resistentes, los patines de ruedas se hacían con ruedas de acero, que se paraban en seco cuando se tropezaba con algún guijarro o fisura del pavimento. Los patines de línea existen gracias a la tecnología de los plásticos, tanto en lo referente a las ruedas como al plástico ABS que se utiliza para la parte superior. El casco está hecho de policarbonato Lexan®.

Policarbonatos y poliuretanos La química de los derivados del ácido carbónico es muy importante ya que hay dos grandes clases de polímeros que contienen uniones de estos grupos funcionales: los *policarbonatos* y los *poliuretanos*. Los policarbonatos son polímeros enlazados mediante la unión carbonato y los poliuretanos mediante la unión carbamato. El policarbonato Lexan® es un polímero de gran resistencia mecánica que se utiliza en la fabricación de las ventanas blindadas antibalas y en los cascos para automovilistas y deportistas. El diol que se utiliza para la obtención de Lexan® es un fenol denominado *bisfenol A*, intermedio frecuente en la síntesis de poliésteres y poliuretanos.



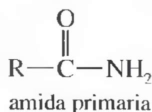
El poliuretano se obtiene cuando un diol reacciona con un diisocianato, que es un compuesto con dos grupos isocianato. Uno de los poliuretanos más frecuentes se obtiene mediante la reacción de etilenglicol con *diisocianato de tolileno*[3].

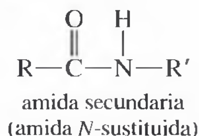


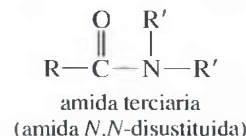
Glosario del Capítulo 21

Ácido carbónico Ácido dicarboxílico de un carbono, HO—C=O(OH). El ácido carbónico siempre está en equilibrio con el dióxido de carbono y agua; sin embargo, sus ésteres y amidas son estables. (p. 990)

Amida Derivado de ácido en el que el grupo hidroxilo del ácido se ha sustituido por un átomo de nitrógeno, y sus hidrógenos o grupos alquilo a los que va enlazado. Una amida se forma a partir de un ácido carboxílico y una amina. (p. 942)

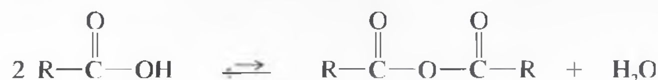

amida primaria


amida secundaria (amida *N*-sustituida)


amida terciaria (amida *N,N*-disustituida)

[3] *Nota de los traductores:* industrialmente se utilizan dos diisocianatos de tolileno para obtener poliuretanos: el diisocianato de 2,4-tolileno y el diisocianato de 2,6-tolileno, conocidos como 2,4-TDI y 2,6-TDI, respectivamente.

Amonólisis de un éster Ruptura de un éster con amoniaco (o una amina) para dar lugar a una amida y a un alcohol. (p. 961)
Anhídrido (anhídrido de ácido carboxílico) Derivado de ácido activado que se forma a partir de dos moléculas de ácido con la pérdida de una molécula de agua. Un **anhídrido mixto** es un anhídrido derivado de dos moléculas de ácido diferentes. (p. 945)



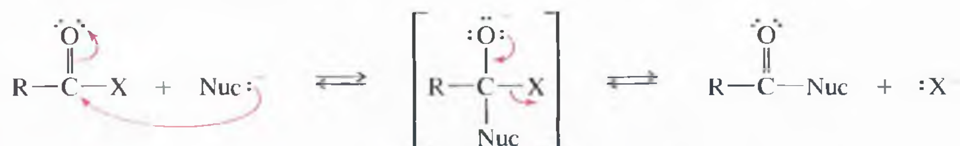
Éster Derivado de ácido en el que el grupo hidroxilo del ácido se ha sustituido por un grupo alcoxilo. Un éster se forma a partir de un ácido carboxílico y un alcohol. (p. 941)
Éster carbamato *Véase* **uretano.** (p. 990)
Éster carbonato Diéster del ácido carbónico. (p. 990)
Esterificación de Fischer (p. 964)



Haluro de ácido (haluro de acilo) Derivado de ácido activado en el que el grupo hidroxilo del ácido está sustituido por un halógeno, generalmente cloro. (p. 945)
Isocianato Compuesto de fórmula R—N=C=O. (p. 990)
Lactama Amida cíclica. (p. 943)
Lactona Éster cíclico. (p. 941)
Nitrilo Compuesto cíclico que contiene el **grupo ciano.** —C≡N. (p. 944)
Polímero Molécula de gran masa molecular formada por **unidades más pequeñas** (monómeros) que se enlazan entre sí. (p. 983)

Poliamida (Nylon): polímero en el que las unidades de monómero están enlazadas por uniones amida. (p. 987)
Policarbonato: polímero en el que las unidades de monómero están enlazadas por uniones de éster carbonato. (p. 992)
Poliéster: polímero en el que las unidades de monómero están enlazadas por uniones éster. (p. 983)
Poliuretano: polímero en el que las unidades de monómero están enlazadas por uniones de éster carbamato (uretano). (p. 992)

Reordenamiento de Hofmann de amidas Transformación de una amida primaria en una amina (con un átomo de carbono menos) por tratamiento con bromo en medio alcalino. El grupo C=O se pierde como CO_2. (pp. 885 y 985)
Saponificación Hidrólisis básica de un éster que da lugar al alcohol libre y a la sal del ácido carboxílico (carboxilato). (p. 968)
Sustitución nucleofílica en el grupo acilo Nucleófilo que sustituye a un grupo saliente en un átomo de carbono del grupo carbonilo. La sustitución nucleofílica en el grupo acilo generalmente se produce a través del siguiente **mecanismo de adición-eliminación.** (p. 957)



mecanismo de adición-eliminación de la sustitución nucleofílica en el grupo acilo

Tioéster Derivado de ácido en el que el grupo hidroxilo del ácido se ha sustituido por un átomo de azufre que va enlazado a un grupo alquilo o arilo. Un tioéster se forma a partir de un ácido carboxílico y un tiol. (p. 988)
Transesterificación Sustitución de un grupo alcoxilo por otro diferente en un éster. La transesterificación puede transcurrir en condiciones ácidas o básicas. (p. 964)
Transferencia del grupo acilo Término que también se utiliza para la *sustitución nucleofílica en el grupo acilo.* El término *transferencia del grupo acilo* enfatiza la «transferencia» del grupo acilo desde el grupo saliente al nucleófilo atacante. (p. 957)
Urea Diamida del ácido carbónico. (p. 990)
Uretano (carbamato) Éster del **ácido carbámico**, H_2N—COOH; monoéster, monoamida del ácido carbónico. (p. 990)

Pautas esenciales para resolver los problemas del Capítulo 21

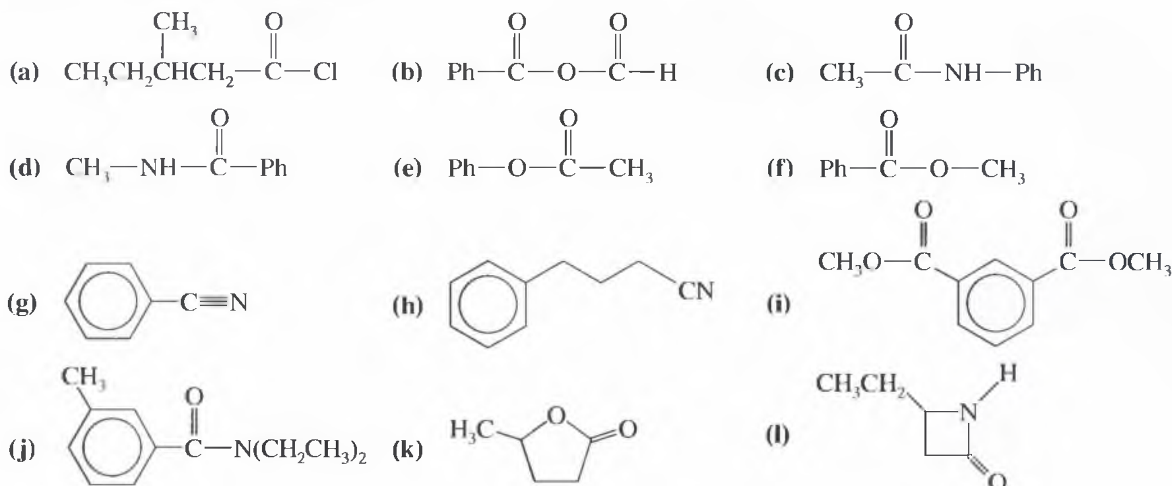
1. Nombrar los derivados de los ácidos carboxílicos y representar, a partir de sus nombres, sus estructuras.
2. Comparar las propiedades físicas de los derivados de ácido, y explicar por qué los puntos de fusión y ebullición de las amidas son inusualmente altos.
3. Interpretar los espectros de los derivados de ácido y utilizar la información espectral para determinar las estructuras. Explicar por qué la frecuencia de tensión en el IR del grupo carbonilo depende de la estructura del derivado de ácido.
4. Explicar cómo se interconvierten fácilmente los derivados de ácido mediante sustitución nucleofílica en el grupo acilo, desde derivados más reactivos a menos reactivos. Explicar por qué los cloruros de ácido sirven como intermedios activados para transformar ácidos en derivados de ácido.
5. Explicar cómo se utiliza la catálisis ácida para sintetizar derivados de ácido, como en la esterificación de Fischer y en la transesterificación. Proponer mecanismos para estas reacciones.
6. Explicar cómo se hidrolizan hasta ácidos carboxílicos los derivados de ácido y por qué, para llevar a cabo la hidrólisis, se puede utilizar tanto un catalizador ácido como básico. Proponer mecanismos para estas hidrólisis.
7. Indicar qué reactivos se utilizan para reducir los derivados de ácido y los productos que se obtienen de la reducción.
8. Indicar qué productos se obtienen a partir de la adición de reactivos de Grignard y organolíticos a derivados de ácidos, y proponer mecanismos para estas reacciones.
9. Resumir la importancia, utilización y reacciones especiales de cada uno de los tipos de los derivados de ácido.

Problemas

21.43 Defina cada uno de los siguientes términos y ponga un ejemplo de cada uno de ellos:

(a) éster **(b)** lactona **(c)** acilación de Friedel-Crafts
(d) lactama **(e)** amida terciaria **(f)** amida primaria
(g) nitrilo **(h)** cloruro de ácido **(i)** anhídrido
(j) anhídrido mixto **(k)** esterificación de Fischer **(l)** sustitución nucleofílica en el grupo acilo
(m) poliéster **(n)** amonólisis de un éster **(o)** éster carbonato
(p) reordenamiento de Hofmann **(q)** uretano **(r)** saponificación
(s) tioéster **(t)** transesterificación **(u)** urea

21.44 Nombre los siguientes compuestos:



21.45 Prediga los productos mayoritarios que se forman cuando el cloruro de benzoílo (PhCOCl) reacciona con los siguientes reactivos:

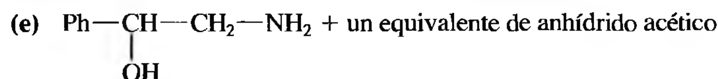
(a) etanol **(b)** acetato de sodio **(c)** anilina **(d)** anisol y cloruro de aluminio
(e) exceso de bromuro de fenilmagnesio y, a continuación, ácido diluido

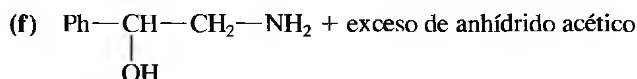
21.46 La transesterificación y la esterificación de Fischer catalizadas por un ácido transcurren prácticamente por mecanismos idénticos. La transesterificación también se puede producir por un mecanismo catalizado por una base, lo que no ocurre en el caso de la esterificación de Fischer. Explique por qué la esterificación de Fischer no se puede catalizar con una base.

21.47 Prediga los productos de las siguientes reacciones:

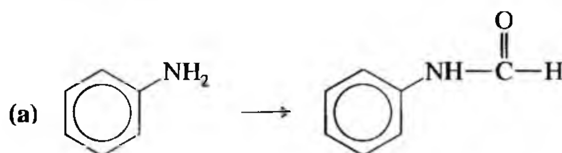
(a) fenol + anhídrido acético **(b)** fenol + anhídrido acético fórmico

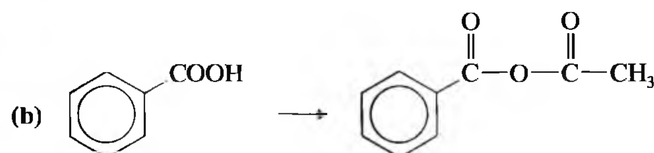
(c) anilina + anhídrido ftálico **(d)** anisol + anhídrido succínico y cloruro de aluminio

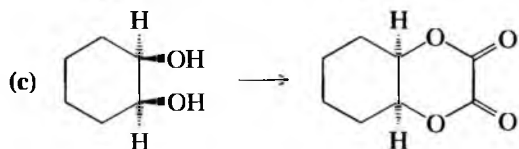


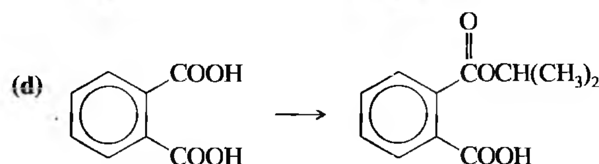


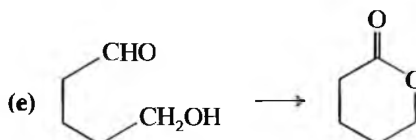
21.48 Explique cómo realizaría las siguientes síntesis con buen rendimiento:

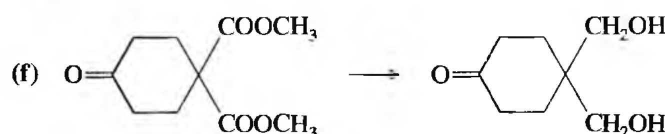




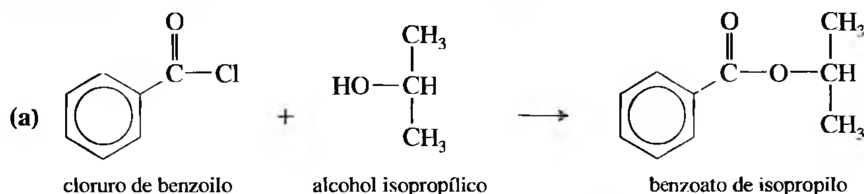


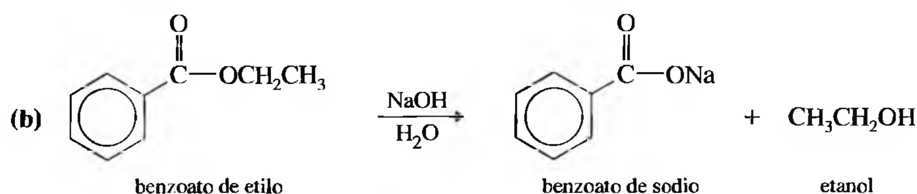


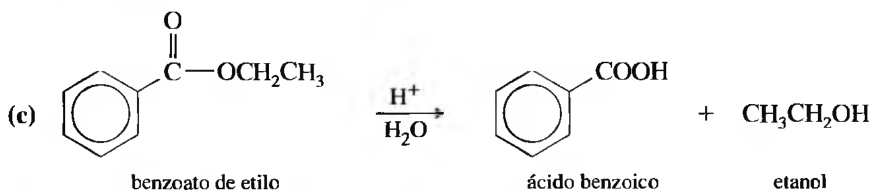


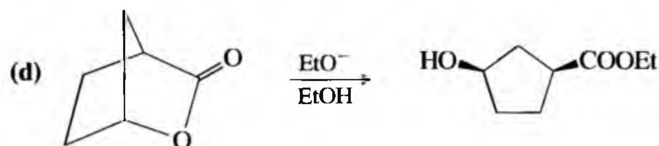


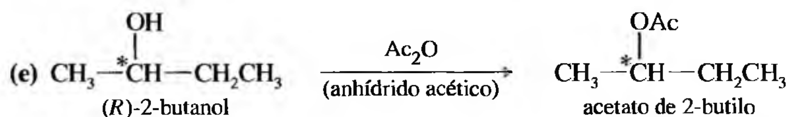
21.49 Proponga mecanismos para las siguientes reacciones:





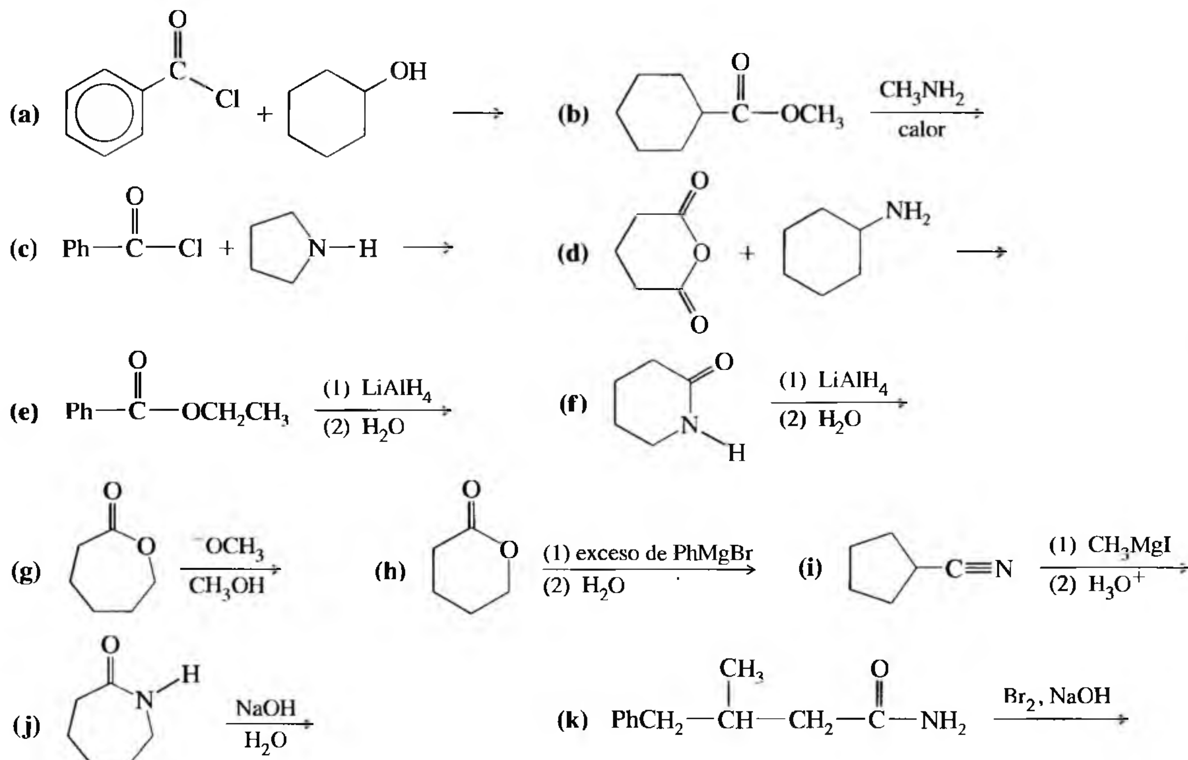




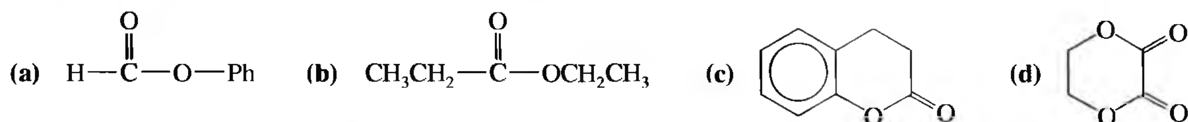


Diga si esta reacción se produce con retención, inversión o racemización del átomo de carbono asimétrico.

21.50 Prediga los productos de las siguientes reacciones:



21.51 Prediga los productos de saponificación de los siguientes ésteres:

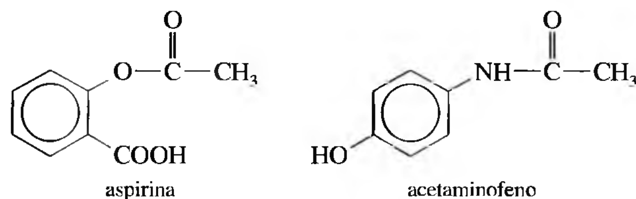


21.52 La extracción en éter de nuez moscada produjo gran cantidad de *trimiristina*, cera sólida cristalina con un punto de fusión de 57°C. El espectro de IR de la trimiristina presenta una absorción muy fuerte a 1 733 cm^{-1}. La hidrólisis básica de la trimiristina da lugar a un equivalente de glicerol y tres equivalentes de ácido mirístico (ácido tetradecanoico).

(a) Represente la estructura de la trimiristina.

(b) Prediga los productos que se forman cuando se trata la trimiristina con hidruro de aluminio y litio, seguida de la hidrólisis acuosa de las sales de aluminio.

21.53 Dos analgésicos ampliamente utilizados son la aspirina y el acetaminofeno. Explique cómo sintetizaría estas sustancias a partir del fenol.



aspirina   acetaminofeno

21.54 Explique cómo llevaría a cabo las síntesis siguientes. Alguna de estas transformaciones puede requerir más de un paso.

(a) alcohol isopentilo → acetato de isopentilo (aceite de plátano)

(b) ácido 3-etilpentanoico → 3-etilpentanonitrilo

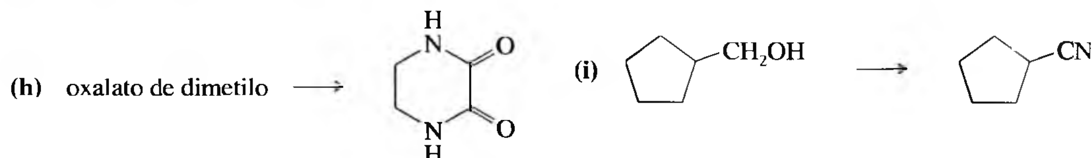
(c) isobutilamina → *N*-isobutilformamida

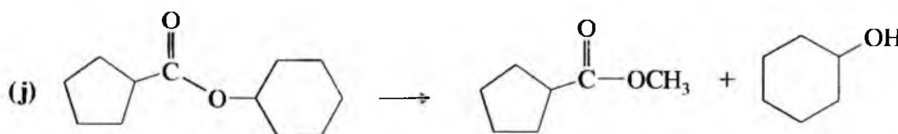
(d) acetato de etilo → 3-metil-3-pentanol

(e) pirrolidina → *N*-metilpirrolidina

(f) ciclohexilamina → *N*-ciclohexilacetamida

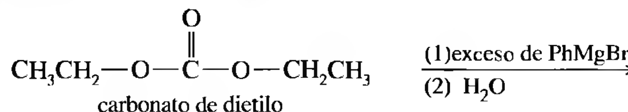
(g) bromociclohexano → diciclohexilmetanol





21.55 Los reactivos de Grignard se adicionan a los ésteres carbonato de la misma forma que se adicionan a otros ésteres.

(a) Prediga el producto mayoritario de la siguiente reacción:



(b) Explique cómo sintetizaría el 3-etil-3-pentanol a partir de carbonato de dietilo y bromuro de etilo como únicos reactivos orgánicos.

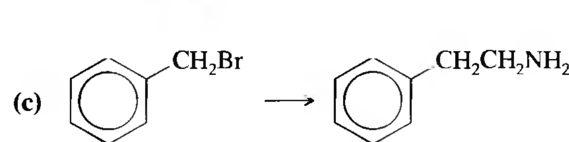
*21.56 Se añade un mol de cloruro de acetilo a un litro de trietilamina, produciéndose una reacción muy exotérmica. Una vez enfriada la mezcla de reacción, se añade 1 mol de etanol, produciéndose también una reacción muy exotérmica. La mezcla se analiza y se encuentra que contiene trietilamina, acetato de etilo y cloruro de trietilamonio. Proponga mecanismos para estas dos reacciones exotérmicas.

21.57 Explique cómo llevaría a cabo las siguientes reacciones en múltiples pasos, a partir de las sustancias iniciales que se indican y de los reactivos que sean necesarios.

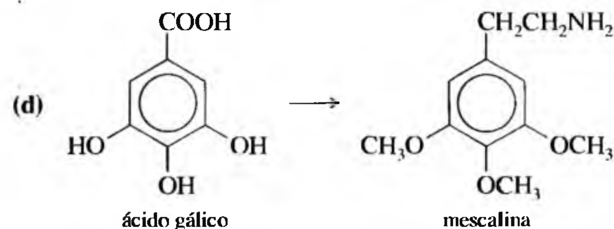
(a) 6-hepten-1-ol → ε-caprolactona

(b) metoxibenceno → *p*-metoxibenzamida

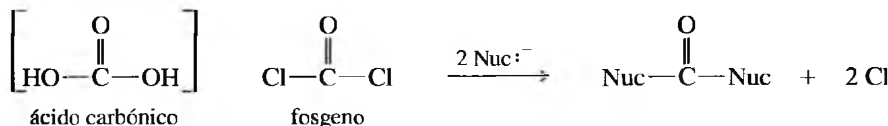
(c)



(d)



21.58 El fosgeno es el dicloruro del ácido carbónico. A pesar de que se utilizó en la Primera Guerra Mundial como gas tóxico, se utiliza como reactivo en la síntesis de muchos productos. Reacciona de la misma forma que otros cloruros de ácido, pero puede reaccionar dos veces.



Prediga qué productos se forman cuando el fosgeno reacciona con:

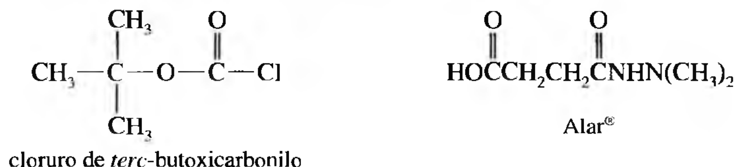
(a) Exceso de etanol.

(b) Exceso de metilamina.

(c) Un equivalente de metanol, seguido de un equivalente de anilina.

(d) Etilenglicol.

(e) El cloruro de *terc*-butoxicarbonilo es un reactivo importante en la síntesis de péptidos y proteínas (Capítulo 24). Explique de qué forma utilizaría fosgeno para sintetizar cloruro de *terc*-butoxicarbonilo.



21.59 El Alar® se utilizaba para retrasar el crecimiento de la manzana y así conservarla en el árbol durante más tiempo, obteniéndose manzanas más dulces y con más zumo. La controversia surgió en 1989, cuando se sugirió que los residuos de Alar® en el zumo de manzana podían ser peligrosos para los niños ya que la hidrólisis de Alar® da lugar a derivados tóxicos de hidrazina. El zumo de manzana es ligeramente ácido y se puede almacenar durante un período de tiempo largo, lo que posiblemente permita la hidrólisis. Mucha gente dejó de comer manzanas, por lo que se desperdició gran parte de la cosecha anual. Este hecho fue innecesario ya que no existía ningún problema con las manzanas frescas y la mayoría de las manzanas no se habían tratado con Alar®. Se demostró que el contenido de Alar® en el zumo de manzana no era peligroso pero, de cualquier forma, se dejó de utilizar este producto. La parte más negativa de esta controversia fue el decreto de la «Ley de Difamación de Veggie» que exponía a las personas a pleitos si emitían juicios sobre productos alimenticios.

(a) Indique qué productos se forman por la hidrólisis del Alar®.

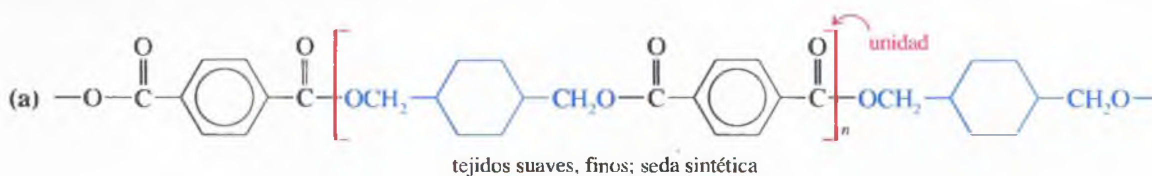
(b) Proponga un mecanismo para esta hidrólisis en condiciones ácidas suaves.

21.60 En la Sección 21.16 se vio que el insecticida Sevin® se obtenía mediante la reacción del 1-naftol con isocianato de metilo. Una planta de Union Carbide de Bhopal, India, utilizaba este procedimiento para la obtención de Sevin® con el fin de

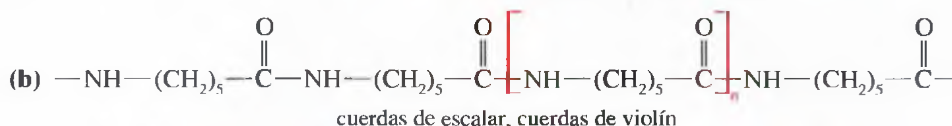
utilizarlo como insecticida en agricultura. El 3 de diciembre de 1984, bien por accidente o por sabotaje, se abrió una válvula de admisión de agua a un gran tanque de isocianato de metilo. La presión y temperatura del tanque crecieron de forma alarmante, por lo que se abrieron las válvulas de presión para evitar que el tanque explotara. Por estas válvulas se eliminó gran cantidad de isocianato de metilo y los vapores se extendieron sobre áreas pobladas, matando aproximadamente a 2 500 personas y dañando a muchas otras.

(a) Escriba la reacción que se produjo en el tanque. Explique por qué se elevaron la presión y la temperatura de forma alarmante.
(b) Proponga un mecanismo para la reacción del apartado (a).
(c) Proponga una alternativa para la síntesis de Sevin®. Por desgracia, la mejor alternativa sintética consiste en utilizar fosgeno, gas que incluso es más tóxico que el isocianato de metilo.

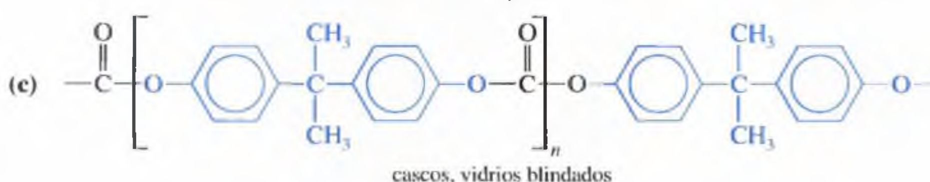
21.61 A continuación se representan las estructuras de cinco polímeros, junto con alguno de los productos en los que se utilizan. En cada caso:
(i) Determine la clase de polímero (poliamida, poliéster, etc).
(ii) Represente las estructuras de los monómeros que se obtendrían a partir de la hidrólisis.
(iii) Sugiera qué monómeros o derivados estables de los monómeros se podrían utilizar para obtener estos polímeros.



tejidos suaves, finos; seda sintética



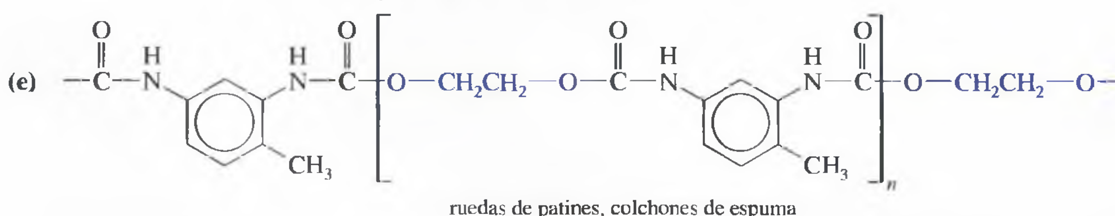
cuerdas de escalar, cuerdas de violín



cascos, vidrios blindados

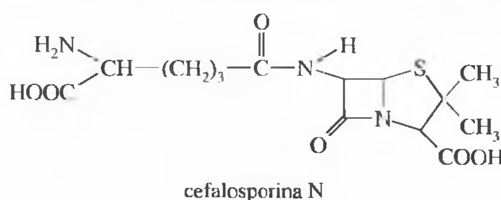


tejidos fuertes, chalecos antibalas

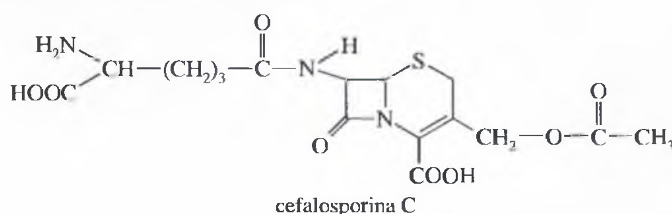


ruedas de patines, colchones de espuma

21.62 Los dos compuestos siguientes, de gran actividad antibacteriana, se aislaron en 1948 a partir del hongo *Cephalosporium acremonium* encontrado cerca de una salida de aguas residuales en la costa de Cerdeña.



cefalosporina N



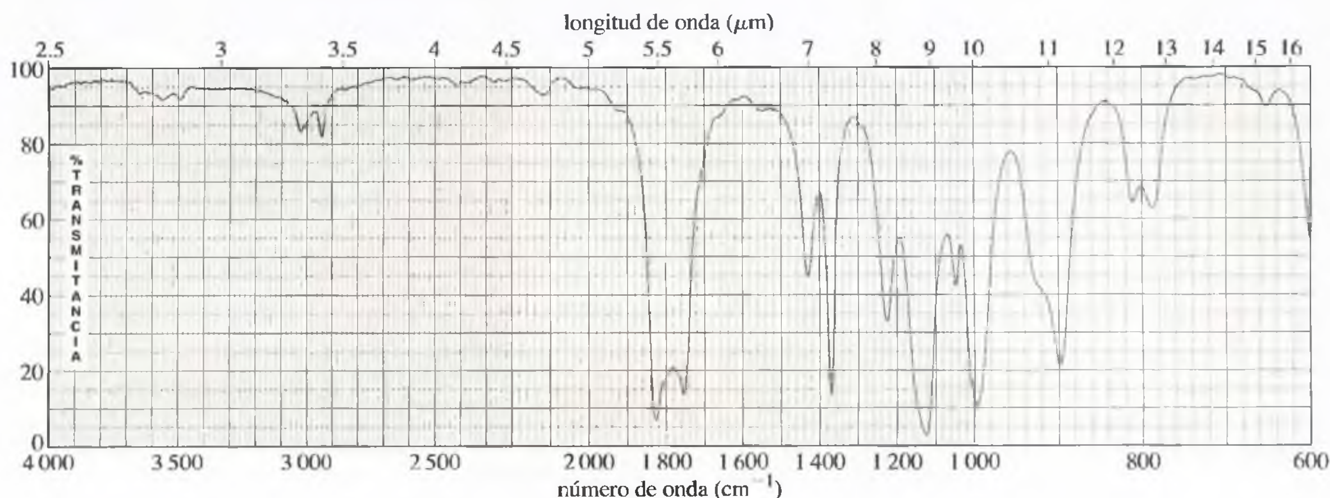
cefalosporina C

(a) Nombre la clase de antibióticos en la que están representados cada uno de los compuestos.
(b) Después de determinar su estructura, se vio que uno de los compuestos se conocía por un nombre inapropiado. Diga qué compuesto está incorrectamente nombrado y sustituya la parte que está mal nombrada.

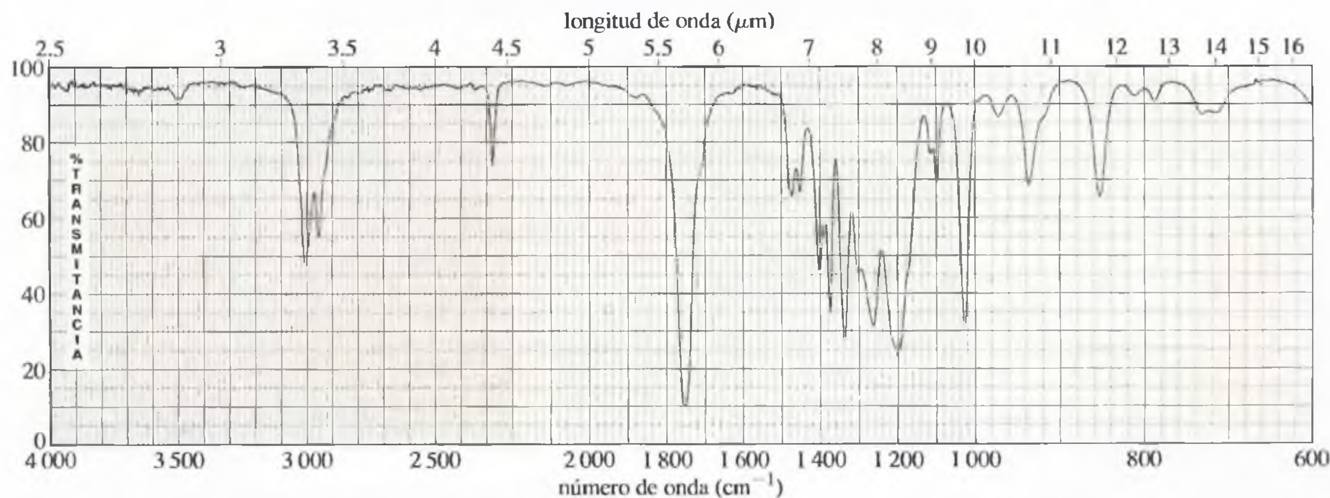
***21.63** El *p*-nitrobenzoato de metilo se saponifica más rápidamente que el benzoato de metilo.
(a) Tenga en cuenta el mecanismo de saponificación y explique por qué motivo se incrementa esta velocidad.
(b) ¿Cree que el *p*-metoxibenzoato de metilo se saponificaría más rápidamente o más lentamente que el benzoato de metilo?

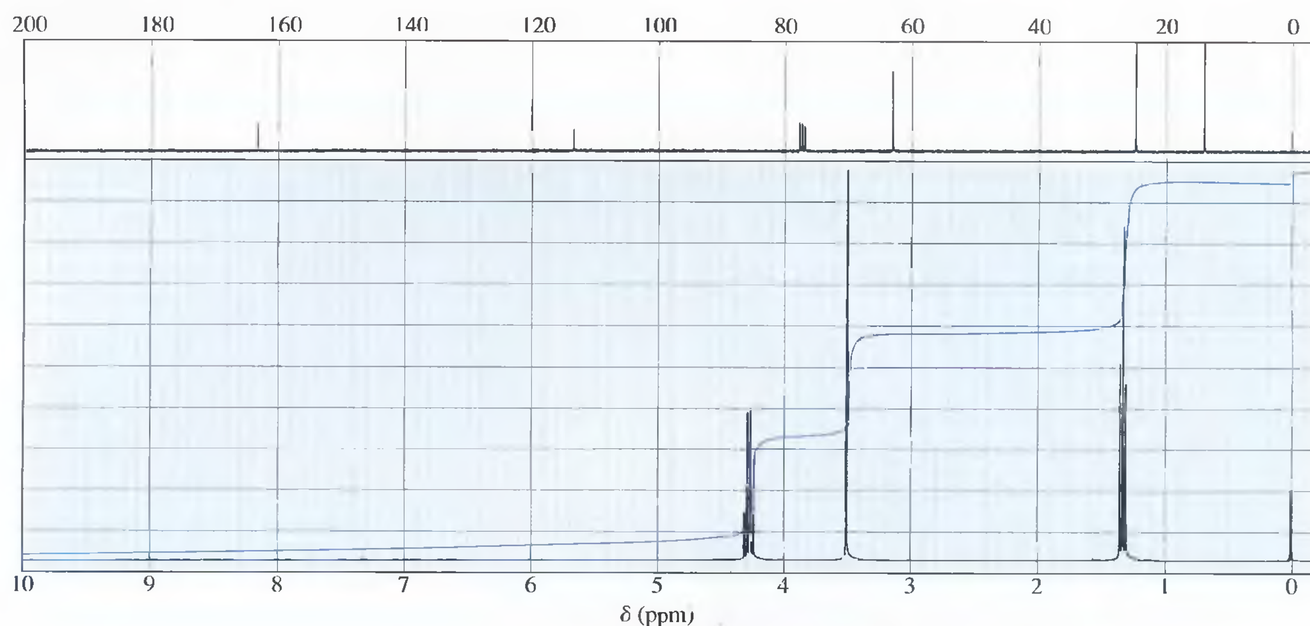
21.64 Un estudiante, después de añadir amoniaco a ácido hexanoico, comenzó a calentar la mezcla; en ese momento le llamaron por teléfono. Después de una larga conversación telefónica, encontró que la mezcla se había sobrecalentado y ennegrecido. Destiló los componentes volátiles y recristalizó el residuo sólido. Entre los compuestos que aisló se encontraba la sustancia A (líquido de fórmula molecular $C_6H_{11}N$) y B (sólido de fórmula molecular $C_6H_{13}NO$). El espectro de infrarrojo de A presenta una fuerte absorción a 2 247 cm^{-1}. El espectro de infrarrojo de B presenta absorciones a 3 390, 3 200 y 1 665 cm^{-1}. Determine las estructuras de los compuestos A y B.

21.65 Un químico fue requerido para visitar una fábrica abandonada de aspirina para que determinara el contenido de un bidón oxidado. Sabiendo que dos trabajadores habían enfermado por respirar los gases, se colocó una máscara tan pronto como notó un olor parecido al vinagre pero más fuerte. Entró en el edificio y tomó una muestra del contenido del bidón. El espectro de masas presentaba una masa molecular de 102 y el espectro de RMN sólo presentaba un singlete a 2.15 ppm. El espectro de IR, representado a continuación, no dejó ninguna duda sobre la identidad del compuesto. Identifique el compuesto y sugiera un método para deshacerse de él con seguridad.

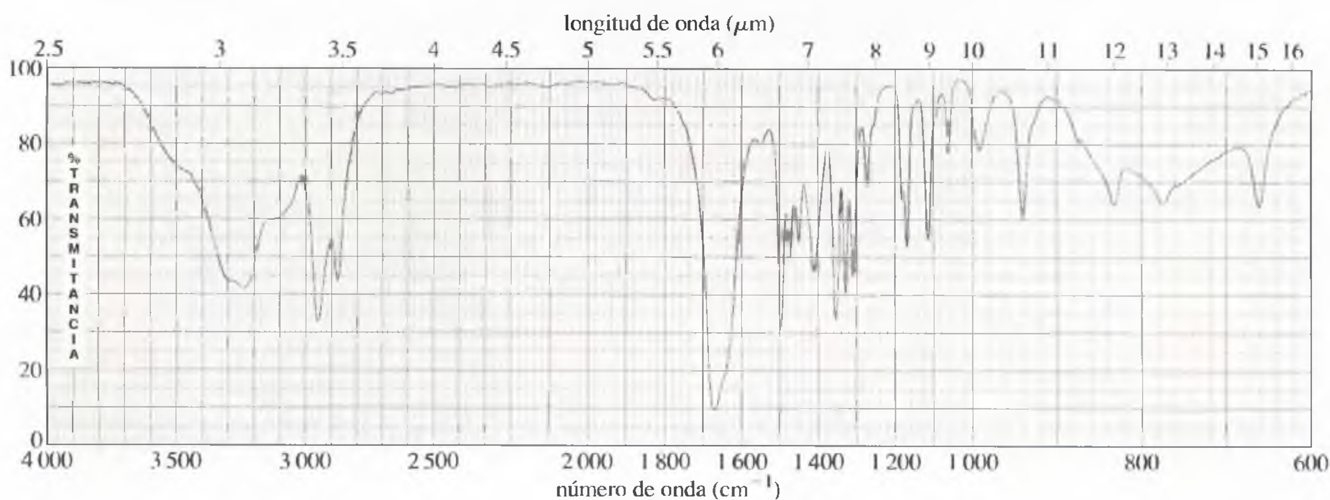


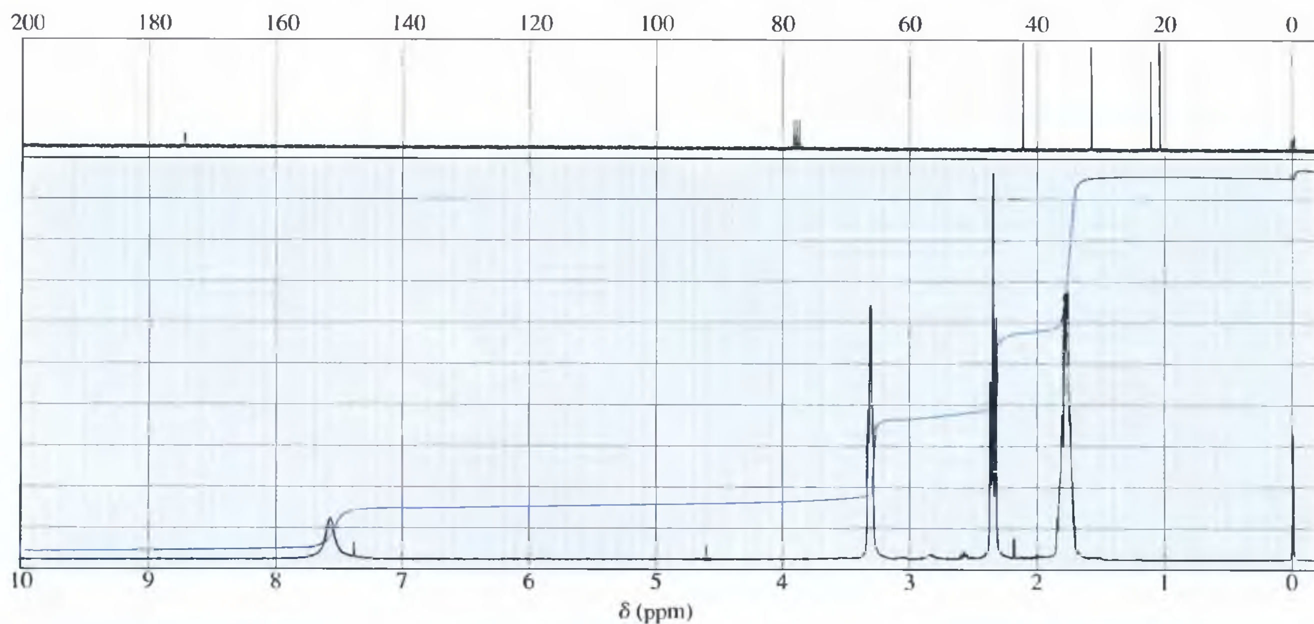
21.66 El espectro de masas de un compuesto desconocido presentaba un ión molecular débil a m/z = 113 y un ión prominente a m/z = 68. A continuación se representan sus espectros de RMN e IR. Determine la estructura y explique su relación con las absorciones observadas. Proponga una fragmentación favorable para explicar el pico prominente del EM a m/z = 68.



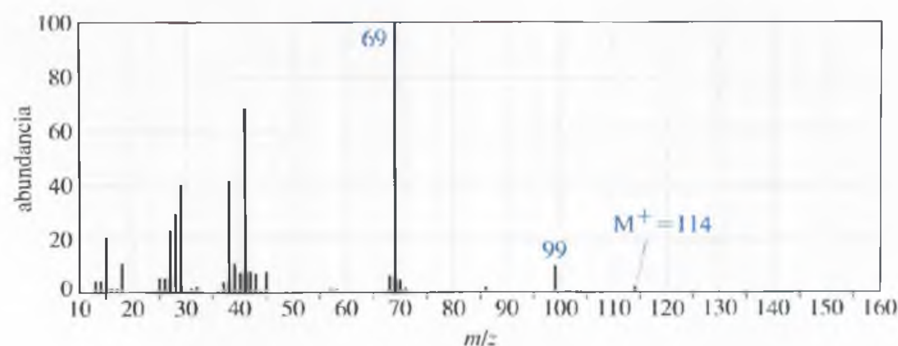


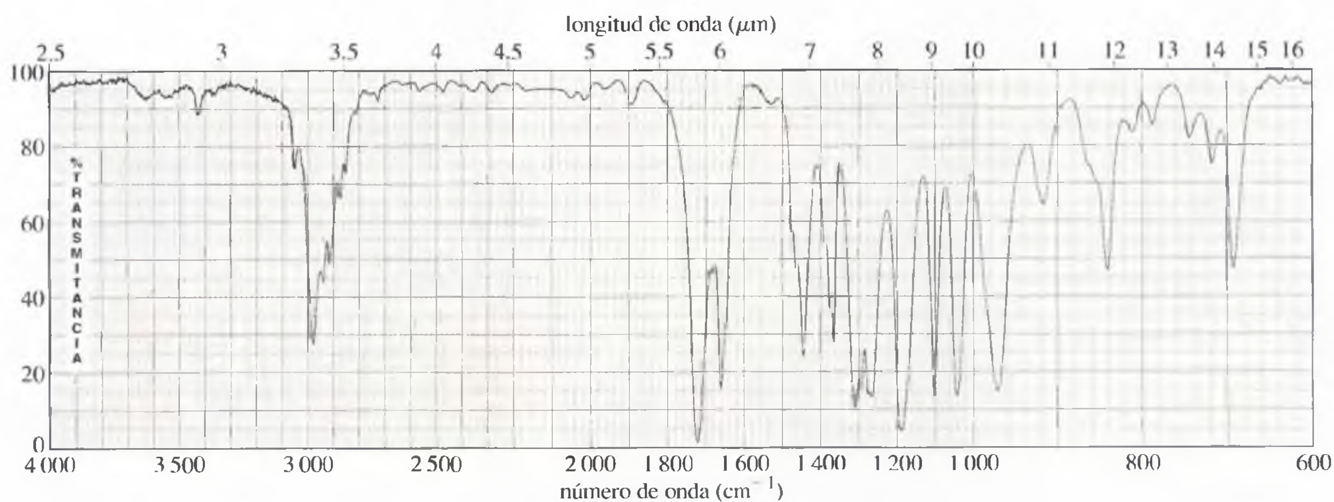
*21.67 Un compuesto desconocido de fórmula molecular C_5H_9NO presenta los espectros de IR y RMN que se muestran a continuación. El pico ancho a 7.55 ppm del espectro de RMN desaparece cuando la muestra se agita con D_2O. Proponga una estructura e indique su relación con las absorciones de los espectros.

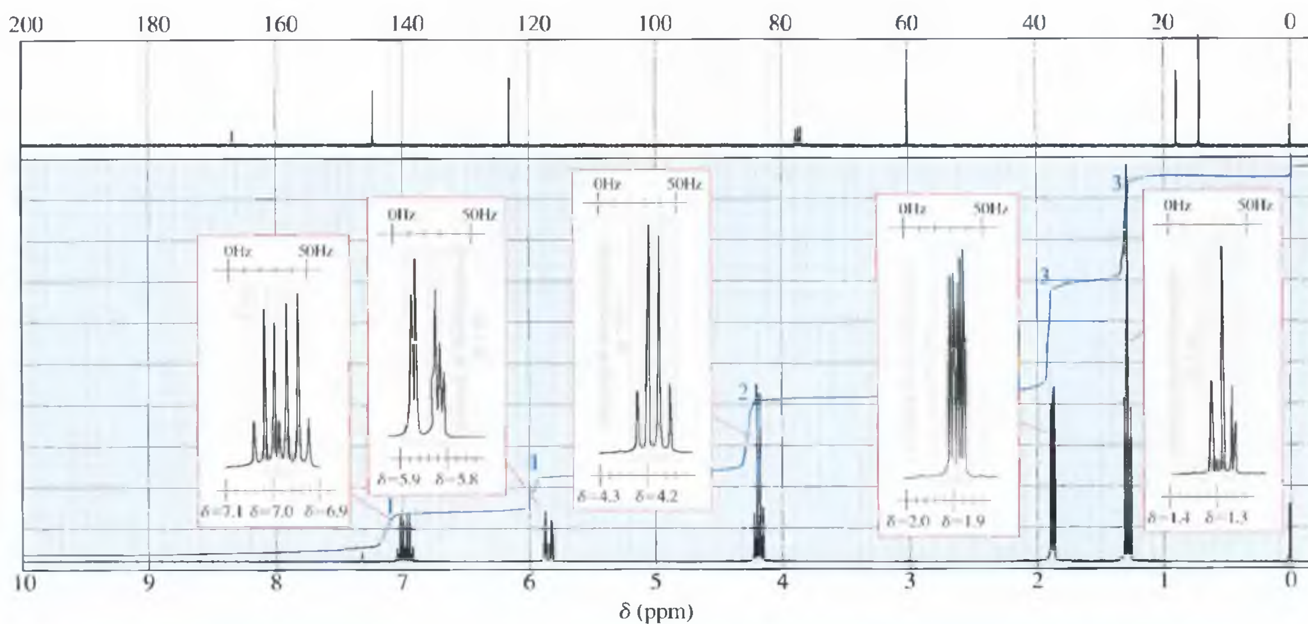




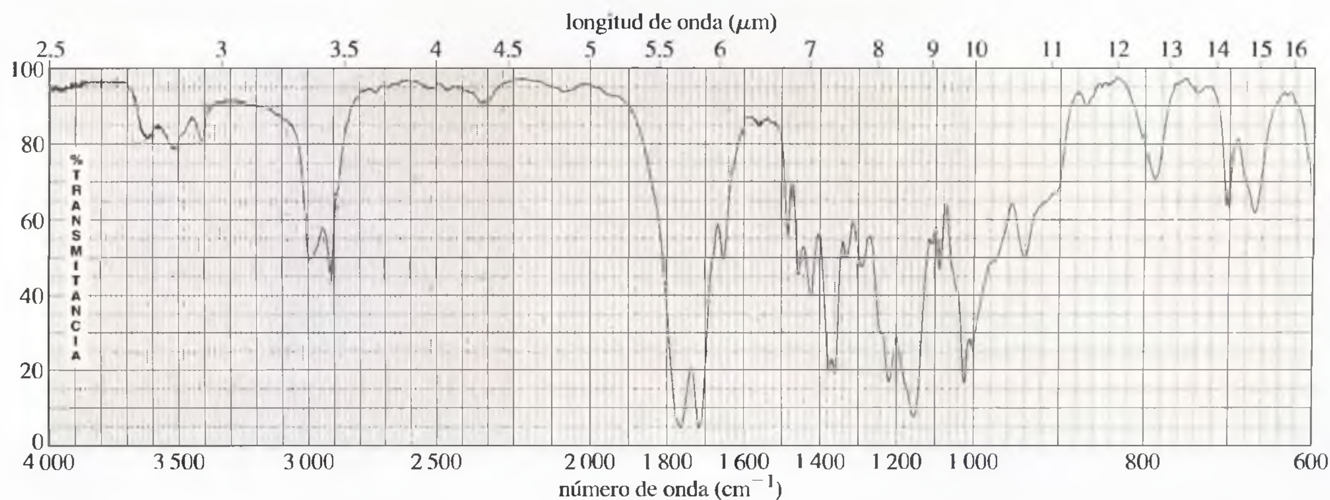
21.68 Un compuesto desconocido presenta los espectros de masa, IR y RMN que se muestran a continuación. Proponga una estructura e indique su relación con las absorciones observadas. Explique las fragmentaciones que se producen para el ión prominente a $m/z = 69$ y el pico más pequeño a $m/z = 99$.

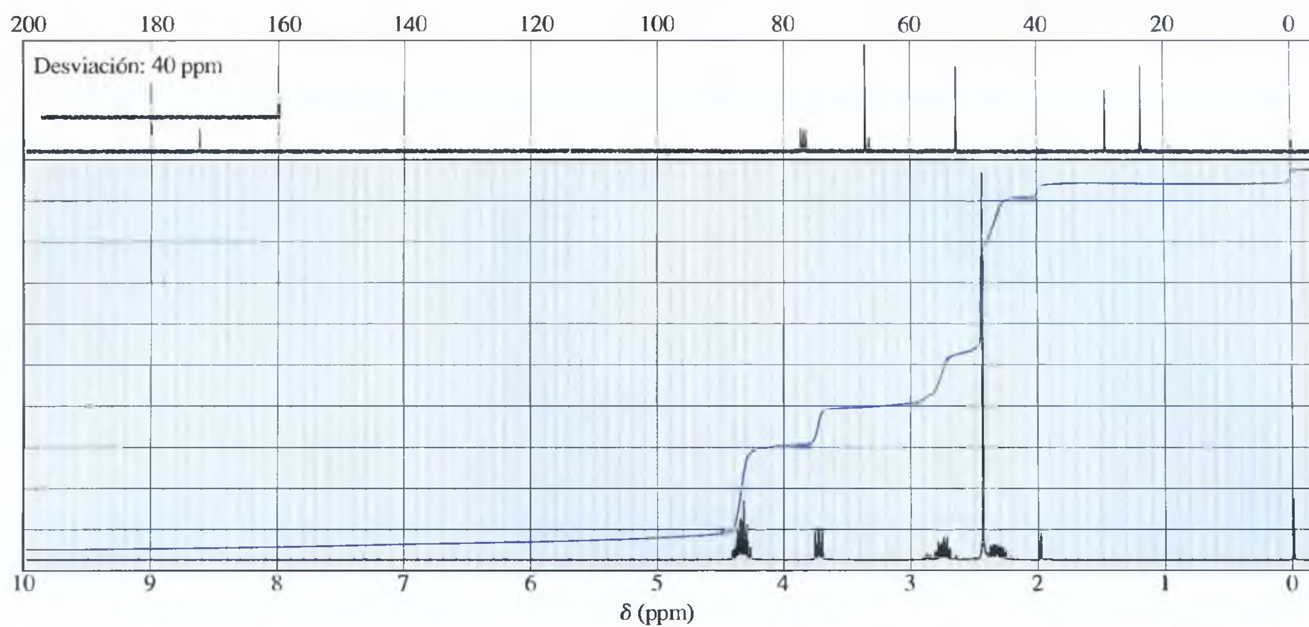






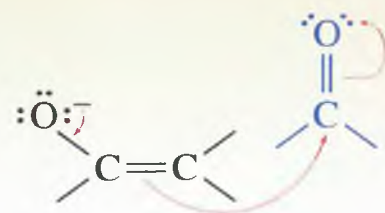
***21.69** A continuación se representan los espectros de ^{1}H-RMN, ^{13}C-RMN e IR de un compuesto desconocido ($C_6H_8O_3$). Determine la estructura e indique su relación con las señales de los espectros.





CAPÍTULO 22

Sustituciones en alfa, y condensaciones de enoles y de iones enolato

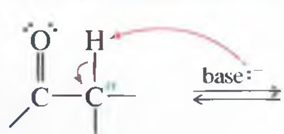


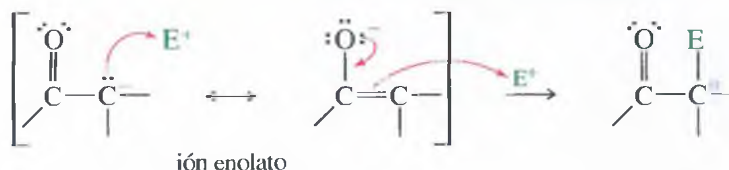
22.1 Introducción

Hasta ahora se han estudiado dos de las principales reacciones del grupo carbonilo: la adición nucleofílica y la sustitución nucleofílica en el grupo acilo. El grupo carbonilo actúa como *electrófilo* ya que acepta electrones de un nucleófilo atacante. En este capítulo se estudiarán dos nuevos tipo de reacciones: la sustitución en el átomo de carbono vecino al grupo carbonilo (conocida como sustitución en alfa) y las condensaciones del grupo carbonilo. En la **sustitución en α**, un átomo de hidrógeno del **átomo de carbono α** (carbono vecino al grupo carbonilo) se sustituye por otro grupo. La sustitución en α generalmente se produce cuando el compuesto carbonílico se transforma en su ión enolato o en su enol (tautómero). En ambos casos se pierde un átomo de hidrógeno de la posición alfa y ambos son *nucleofílicos*. El ataque a un electrófilo completa la sustitución.

MECANISMO Sustitución en alfa

Paso 1: desprotonación. *Paso 2:* ataque a un electrófilo.

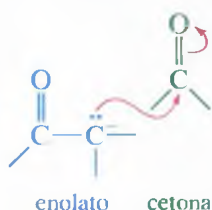


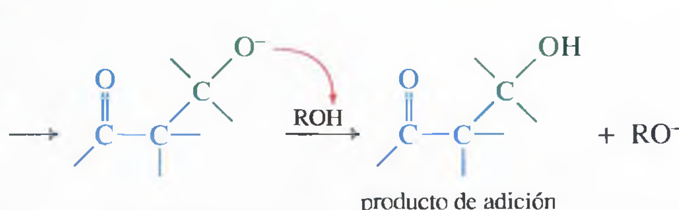


Las **condensaciones** del grupo carbonilo son sustituciones en alfa, donde el electrófilo es otro compuesto carbonilo. Desde el punto de vista del electrófilo, la condensación puede ser una adición nucleofílica o una sustitución nucleofílica en el grupo acilo. En las cetonas y aldehídos, la protonación del alcóxido intermedio, en β, da lugar al producto de adición nucleofílica. En los ésteres, la pérdida del alcóxido da lugar al producto de sustitución nucleofílica en el grupo acilo.

MECANISMO Adición de un enolato a cetonas y aldehídos (condensación)

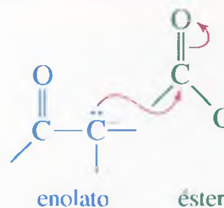
Paso 1: adición del enolato. *Paso 2:* protonación.

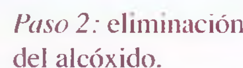


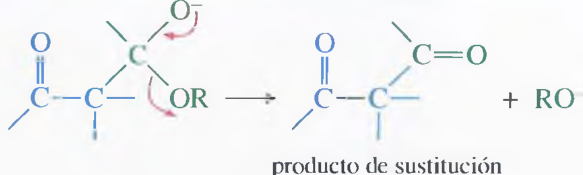


MECANISMO Sustitución de un enolato en un éster (condensación)









Las sustituciones en alfa y las condensaciones de los compuestos carbonílicos son métodos muy comunes para formar enlaces carbono-carbono. En estas reacciones puede participar una amplia variedad de compuestos como nucleófilos o como electrófilos (o ambos), y se puede sintetizar una amplia gama de productos. Se comenzará el estudio de estas reacciones considerando la estructura y la formación de enoles y de iones enolato.

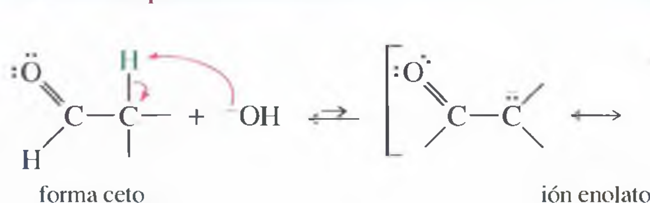
22.2 Enoles e iones enolato

22.2A Tautomería ceto-enólica

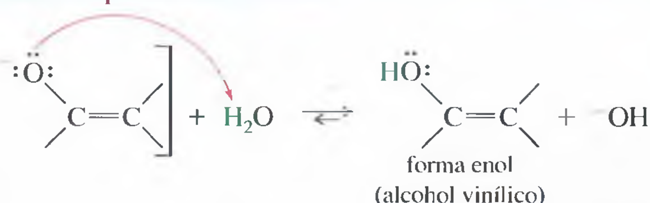
En presencia de bases fuertes, las cetonas y los aldehídos actúan como ácidos débiles. Se elimina un protón del carbono α para formar un **ión enolato** estabilizado por resonancia, con la carga negativa repartida entre el átomo de carbono y el átomo de oxígeno. La reprotonación se puede producir en el carbono α (volviendo a la forma **ceto**) o en el átomo de oxígeno, dando lugar a un alcohol vinílico, la forma **enólica**.

MECANISMO Tautomería ceto-enólica catalizada por una base

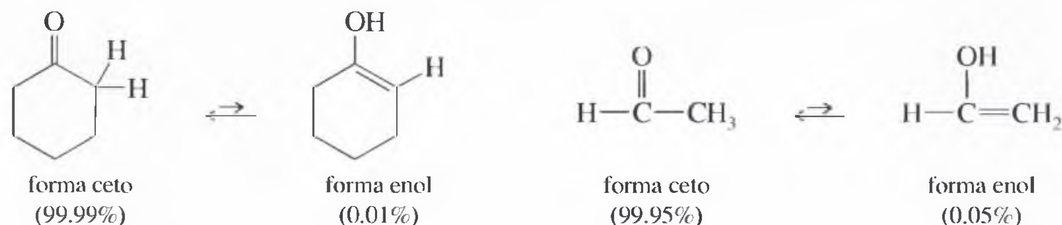








En este mecanismo, una base cataliza un equilibrio entre las formas isoméricas ceto y enol de un compuesto carbonílico. En las cetonas y los aldehídos sencillos, la forma ceto predomina; por lo tanto, el alcohol vinílico (enol) está mejor descrito como una forma isomérica alternativa de una cetona o un aldehído. En la Sección 9.9F, se vio cómo un intermedio enol, formado a partir de la hidrólisis de un alquino, se isomerizaba rápidamente a su forma ceto.



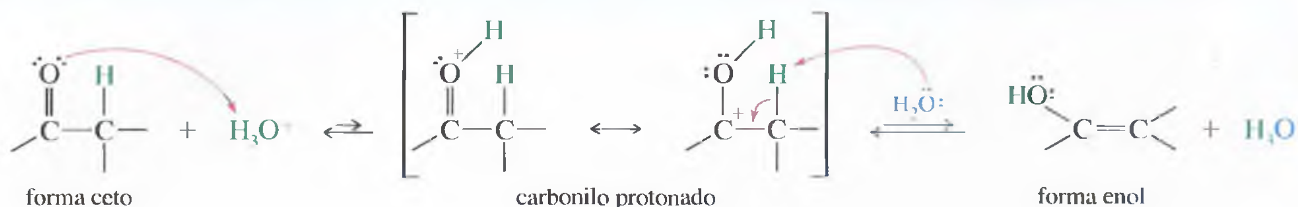
Este tipo de isomerización, producida por la emigración de un protón y el movimiento de un doble enlace, se denomina **tautomería** y a los isómeros que se interconvierten se les denomina **tautómeros.** No se ha de confundir tautómeros con formas de resonancia. Los tautómeros son isómeros (compuestos diferentes) con una posición diferente de sus átomos. En condiciones apropiadas, sin catalizador, se puede aislar cualquier forma

tautomérica individual. Las formas de resonancia son representaciones diferentes de una *misma* estructura, con todos los átomos situados en las mismas posiciones, indicando la deslocalización de los electrones.

La tautomería ceto-enólica también puede ser catalizada por un ácido. En medio ácido, un protón se mueve desde el carbono α al oxígeno, protonando primero el oxígeno y, a continuación, eliminando un protón del carbono.

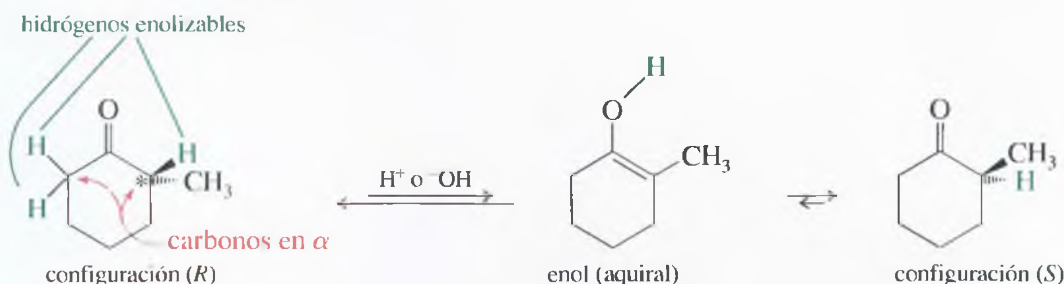
MECANISMO Tautomería ceto-enólica catalizada por un ácido

Paso 1: protonación del O. *Paso 2:* desprotonación del C.



Si se comparan los mecanismos anteriores, catalizados por un base o por un ácido, se puede apreciar cómo en la catálisis básica, el protón es sustraído del carbono y a continuación añadido al oxígeno, mientras que en la catálisis ácida primero se protona el oxígeno y, a continuación, el carbono se desprotona. La mayoría de los mecanismos de transferencia de protones funcionan de esta forma. En la base, el protón al principio se elimina y, a continuación, se añade a una nueva posición. En el ácido, primero se produce la protonación, seguida de la desprotonación en otra posición diferente.

Además de la importancia de sus mecanismos, la tautomería ceto-enólica afecta a la estereoquímica de las cetonas y los aldehídos. Un átomo de hidrógeno en un carbono α se puede perder y volver a ganar a través de la tautomería ceto-enólica; a este hidrógeno se le denomina **enolizable**. Si un átomo de carbono asimétrico tiene un átomo de hidrógeno enolizable, una traza de ácido o de base permite que el carbono invierta su configuración, actuando el enol como intermedio. El resultado es una mezcla racémica (o bien una mezcla de de diastereómeros en equilibrio).



PROBLEMA 22.1

La fenilacetona puede formar dos enoles diferentes.
(a) Represente las estructuras de estos enoles.
(b) Prediga qué enol estará presente en mayor concentración en el equilibrio.
(c) Proponga mecanismos para la formación de los dos enoles en medio ácido y en medio básico.

PROBLEMA 22.2

Represente cada paso del mecanismo, catalizado por un ácido, de la interconversión de (*R*)- y (*S*)-2-metilciclohexanona.

PROBLEMA 22.3

Cuando se disuelve *cis*-2,4-dimetilciclohexanona en etanol acuoso que contiene NaOH como catalizador, se forma una mezcla de isómeros *cis* y *trans*. Proponga un mecanismo para esta isomerización.

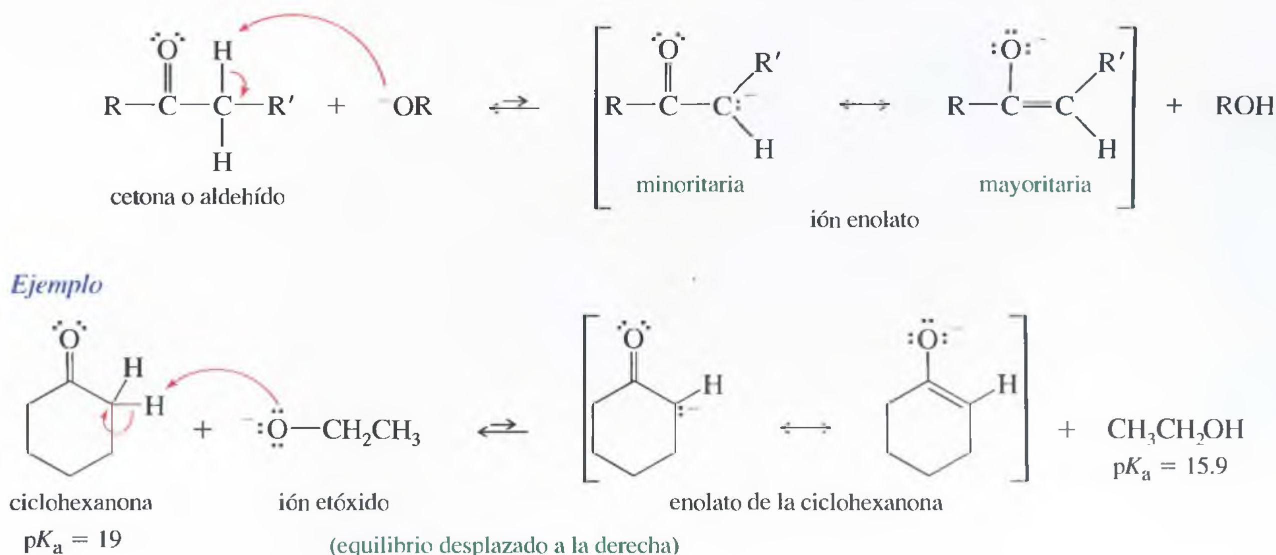
SUGERENCIA

PARA RESOLVER PROBLEMAS

En la catálisis ácida, la transferencia de protón generalmente se produce añadiendo un protón en la nueva posición y, a continuación, desprotonando en una posición inicial.
En la catálisis básica, la transferencia de protón se produce desprotonando una posición inicial y, a continuación, reprotonando en una nueva posición.

22.2B Formación y estabilidad de iones enolato

Un grupo carbonilo incrementa la acidez de los protones enlazados al átomo de carbono α, ya que la mayor parte de la carga negativa del ión enolato se encuentra en el átomo electronegativo de oxigeno. El pK_a para eliminar un protón α de una cetona o un aldehído es del orden de 20, por lo que una cetona o un aldehído son mucho más ácidos que un alqueno (p$K_a > 40$), o incluso un alquino (p$K_a = 25$), aunque son menos ácidos que el agua (p$K_a = 15.7$) o un alcohol (pK_a entre 16 y 18). Cuando se hace reaccionar una cetona o un aldehído con un ión hidróxido o alcóxido, la mezcla en equilibrio sólo contiene una pequeña proporción de la forma desprotonada (enolato).

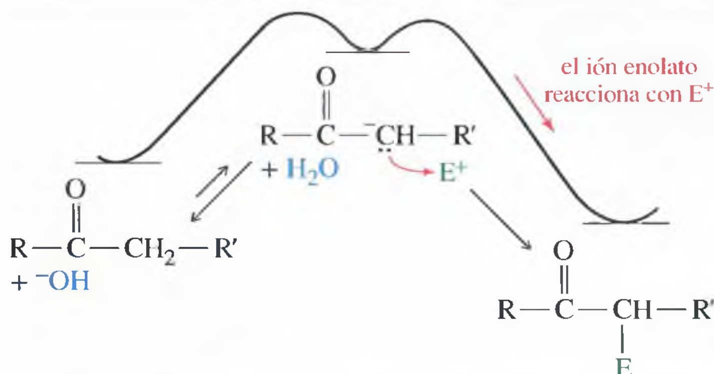


Incluso aunque la concentración del ión enolato en el equilibrio sea pequeña, actúa como un nucleófilo reactivo y útil. Cuando un enolato reacciona con un electrófilo (diferente de un protón), la concentración de enolato disminuye y el equilibrio se desplaza hacia la derecha (Figura 22.1). Ocasionalmente, todos los compuestos carbonílicos reaccionan mediante la formación de una baja concentración de ión enolato.

PROBLEMA 22.4

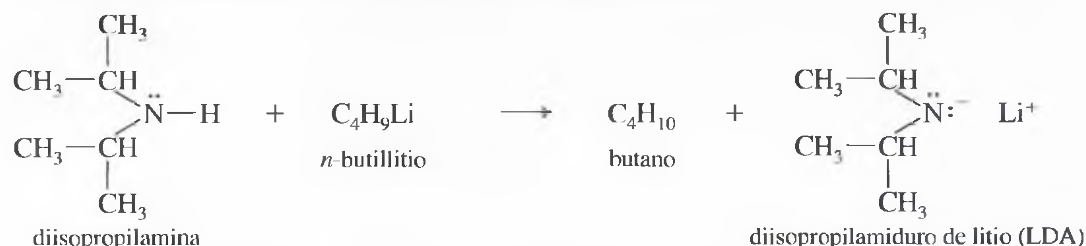
Represente las estructuras de resonancia para el ión enolato de:
(a) acetona **(b)** ciclopentanona **(c)** 2,4-pentanodiona

A veces esta mezcla en equilibrio del enolato y la base no funcionan, normalmente debido a que la base (hidróxido o alcóxido) reacciona con el electrófilo más rápidamente que el enolato. En estos casos, se necesita una base que reaccione completamente para transformar el compuesto carbonilo en su enolato antes de añadir el electrófilo. A pesar de

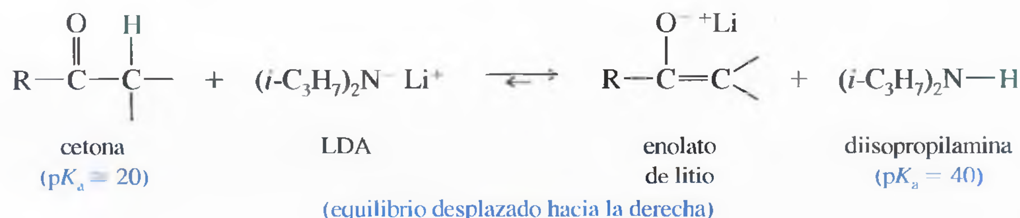


▶ Figura 22.1
La reacción del ión enolato con un electrófilo lo elimina del equilibrio, desplazando el equilibrio hacia la derecha.

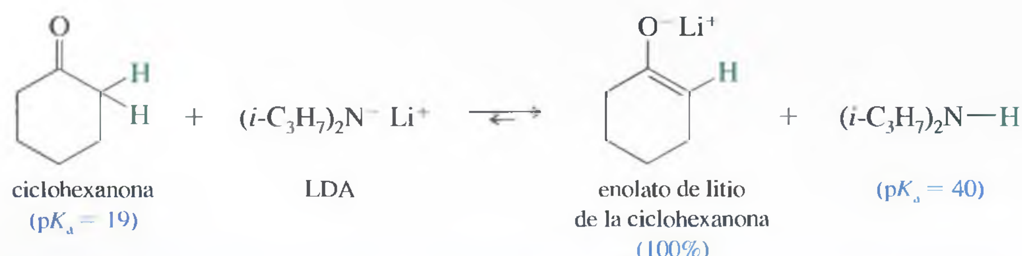
que el hidróxido de sodio y los alcóxidos no son lo suficientemente básicos, hay bases lo suficientemente fuertes para transformar completamente un compuesto carbonílico en su enolato. La base más efectiva y útil para realizar esta transformación es el diisopropilamiduro de litio (LDA), sal de litio de la diisopropilamina. El LDA se obtiene utilizando un reactivo de alquillitio que desprotona a la diisopropilamina.



La diisopropilamina tiene un pK_a de aproximadamente igual a 40, lo que indica que es mucho *menos* ácida que una cetona o un aldehído convencional. Debido a los dos grupos isopropilo, el LDA es un reactivo voluminoso y no ataca fácilmente a un átomo de carbono o se añade a un grupo carbonilo; por lo tanto, es una base fuerte, pero no es un nucleófilo fuerte. Cuando el LDA reacciona con una cetona, abstrae el protón α y da lugar a la sal de litio del enolato. Los enolatos de litio son muy útiles en síntesis.



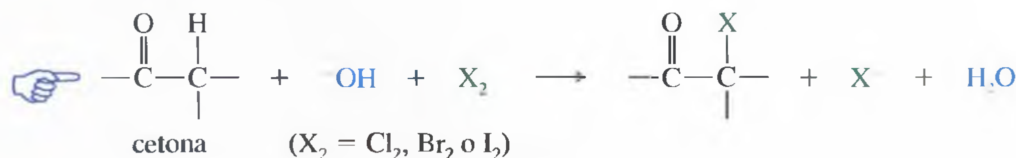
Ejemplo



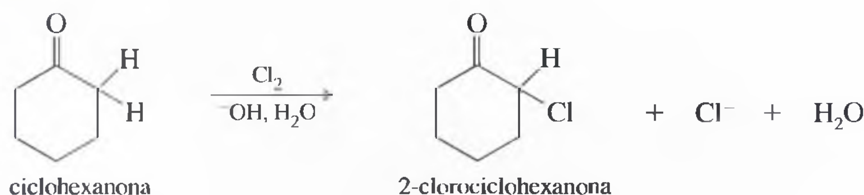
22.3 Halogenación en alfa de cetonas

22.3A Halogenación en alfa promovida por una base

Cuando se trata una cetona con un halógeno y una base, se produce una reacción de α-halogenación.



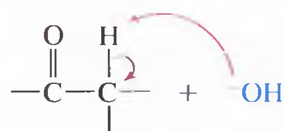
Ejemplo



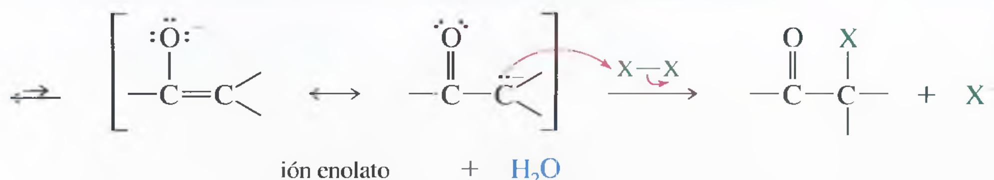
La halogenación promovida por una base se produce mediante un ataque nucleofílico de un ión enolato a una molécula electrofílica de halógeno. Los productos son una cetona halogenada y un ión haluro.

MECANISMO Halogenación promovida por una base

Paso 1: reprotonación.



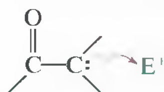
Paso 2: ataque al electrófilo.



Esta reacción se dice que está *promovida por una base*, en lugar de decir que está catalizada por una base, ya que en la reacción se consume un equivalente completo de la base.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Cuando se representan los mecanismos, se han de mostrar todas las formas de resonancia del enolato que atacan al electrófilo. Muchas veces es más intuitivo representar el carbanión atacante.

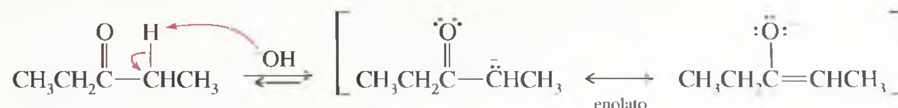


PROBLEMA RESUELTO 22.1

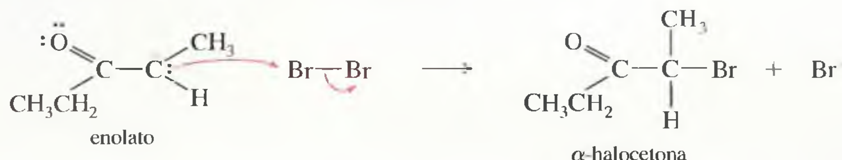
Proponga un mecanismo para la reacción de la 3-pentanona con hidróxido de sodio y bromo para obtener 2-bromo-3-pentanona.

SOLUCIÓN

En presencia de hidróxido de sodio, una pequeña cantidad de 3-pentanona se encuentra en forma de su enolato.



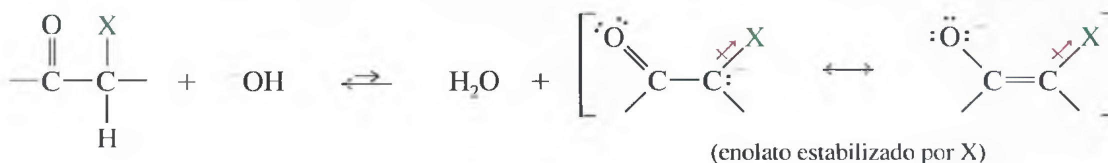
El enolato reacciona con bromo para dar lugar al producto observado.



PROBLEMA 22.5

Proponga un mecanismo para la formación de 2-clorociclohexanona.

Halogenación múltiple En muchos casos, la halogenación promovida por una base no se detiene en el desplazamiento de un solo hidrógeno. El producto (α-halocetona) es más reactivo respecto a una posterior halogenación que la cetona inicial, ya que el halógeno sustractor de electrones estabiliza al ión enolato, promoviendo su formación.



(enolato estabilizado por X)

Por ejemplo, la bromación de la 3-pentanona, en medio alcalino, da lugar mayoritariamente a 2,2-dibromo-3-pentanona. Después de que un hidrógeno es sustituido por bromo, el ión enolato resulta estabilizado tanto por el grupo carbonilo como por el átomo de bromo. Se produce, así, una segunda bromación de forma más rápida que la primera. Se puede observar cómo la segunda sustitución se produce en el mismo átomo de carbono que la primera, ya que el átomo de carbono está enlazado al halógeno que estabiliza al enolato.

$$CH_3CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{Br}{\overset{H}{C}}-CH_3 \xrightleftharpoons{^-OH} CH_3CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{Br}{\overset{\cdot\cdot\,-}{C}}-CH_3 \xrightarrow{Br-Br} CH_3CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{Br}{\overset{Br}{C}}-CH_3$$

cetona monobromada — estabilizada por el Br — segunda bromación

Debido a la tendencia a la halogenación múltiple, la halogenación promovida por una base no se suele utilizar para la preparación de cetonas monohalogenadas, sino que es preferible utilizar la catálisis mediada por un ácido (Sección 22.3C).

PROBLEMA 22.6

Proponga un mecanismo para explicar la cloración de la acetofenona, promovida por una base, para dar lugar a tricloroacetofenona.

22.3B La reacción del haloformo

En la mayoría de las cetonas, la halogenación promovida por una base continúa hasta que el átomo de carbono α está completamente halogenado. Las metil cetonas tienen tres protones en α en el carbono del grupo metilo, por lo que se halogenan tres veces, dando lugar a trihalometil cetonas.

$$\underset{\text{metil cetona}}{R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3} + 3\,X_2 + 3\,^-OH \longrightarrow\longrightarrow\longrightarrow \underset{\text{trihalometil cetona}}{R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CX_3} + 3\,X^- + 3\,H_2O$$

Los grupos trihalometílicos, con tres átomos de halógeno, pueden actuar como grupos salientes en las sustituciones nucleofílicas en el grupo acilo. La trihalometil cetona reacciona con el ión hidróxido dando lugar a un ácido carboxílico. Un intercambio rápido de protones da lugar a un ión carboxilato y a un haloformo (cloroformo, $CHCl_3$; bromoformo, $CHBr_3$; o yodoformo, CHI_3). A la reacción global se le denomina **reacción del haloformo**.

MECANISMO Pasos finales de la reacción del haloformo

Paso 1: adición del nucleófilo. *Paso 2:* eliminación del grupo saliente. *Paso 3:* transferencia de protones.

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CX_3 \;+\; {:}\ddot{O}H^- \rightleftharpoons R-\underset{:OH}{\overset{:\ddot{O}:^-}{C}}-CX_3 \rightleftharpoons R-C(=\ddot{O}:)-\ddot{O}-H \;\; {}^-{:}CX_3 \longrightarrow R-C(=\ddot{O}:)-\ddot{O}{:}^- + HCX_3$$

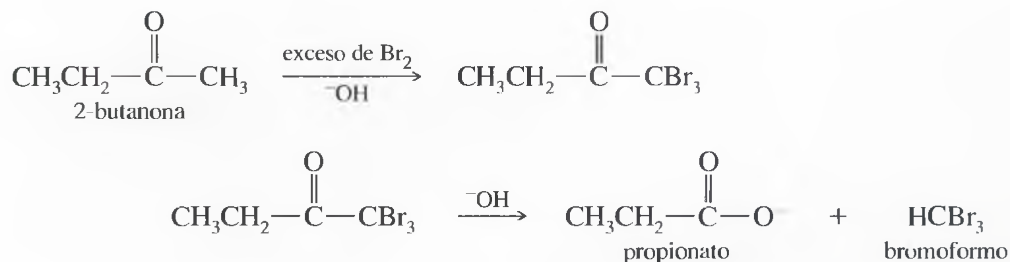
sustitución nucleofílica en el grupo acilo — ión carboxilato — haloformo

A continuación se resume la reacción completa del haloformo. En condiciones fuertemente básicas, una metil cetona reacciona con un halógeno y se obtiene un ión carboxilato y haloformo.

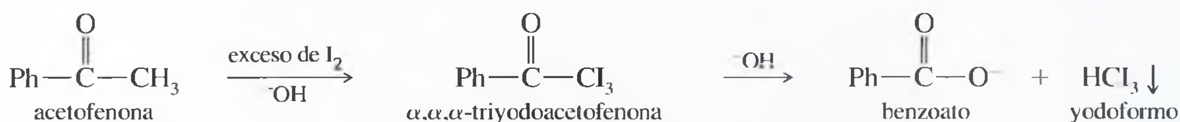
$$\underset{\text{metil cetona}}{R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3} \xrightarrow[(X_2 = Cl_2,\, Br_2 \text{ o } I_2)]{\text{exceso de } X_2,\ ^-OH} \underset{\substack{\text{trihalometil cetona}\\ \text{(no aislada)}}}{\left[R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CX_3\right]}$$

$$\xrightarrow{^-OH} \underset{\text{carboxilato}}{R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O^-} + \underset{\text{haloformo}}{HCX_3}$$

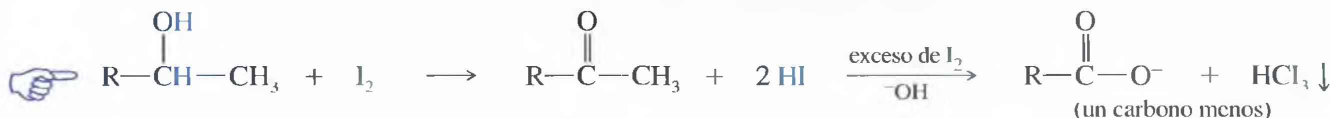
Ejemplo



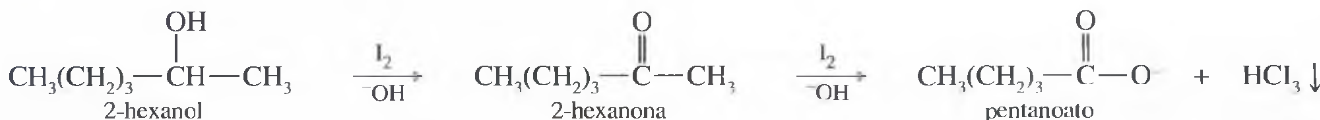
Cuando el halógeno es yodo, el producto (yodoformo) es un sólido que se separa en forma de precipitado amarillo. Este **ensayo del yodoformo** sirve para identificar a las metil cetonas, que se halogenan tres veces, pierden el grupo $^-CI_3$ y liberan yodoformo.



El yodo es un agente oxidante y un alcohol puede dar positivo el ensayo del yodoformo si se oxida a metil cetona. La reacción del yodoformo puede transformar este tipo de alcohol en un ácido carboxílico con un átomo de carbono menos.



Ejemplo



PROBLEMA 22.7

Proponga un mecanismo para la reacción de ciclohexil metil cetona con exceso de bromo, en presencia de hidróxido de sodio.

PROBLEMA 22.8

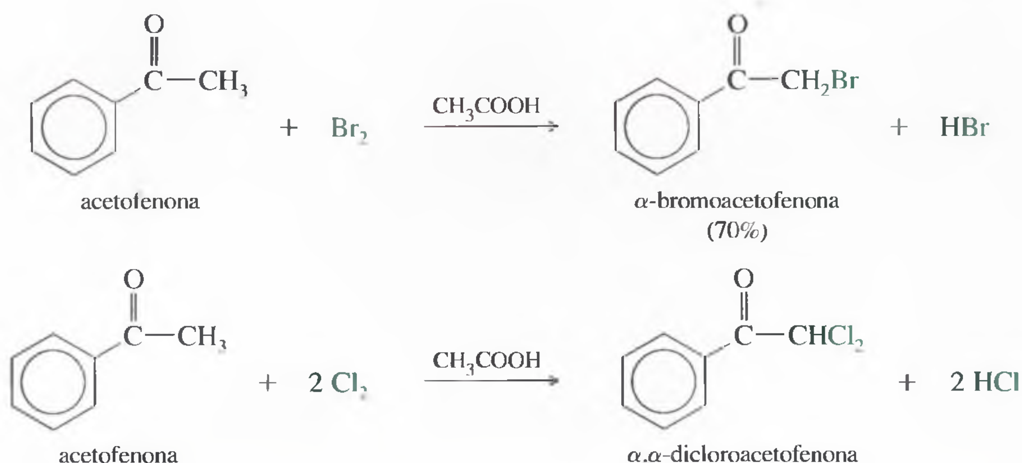
Prediga los productos de las siguientes reacciones:
(a) ciclopentil metil cetona + exceso de Cl_2 + exceso de NaOH
(b) 1-ciclopentil-etanol + exceso de I_2 + exceso de NaOH
(c) ciclohexanona + exceso de I_2 + exceso de NaOH
(d) propiofenona + exceso de Br_2 + exceso de NaOH

PROBLEMA 22.9

Diga cuál de los siguientes compuestos dará positiva la reacción del yodoformo.
(a) 1-feniletanol **(b)** 2-pentanona **(c)** 2-pentanol
(d) 3-pentanona **(e)** acetona **(f)** alcohol isopropílico

22.3C Halogenación en alfa catalizada por un ácido

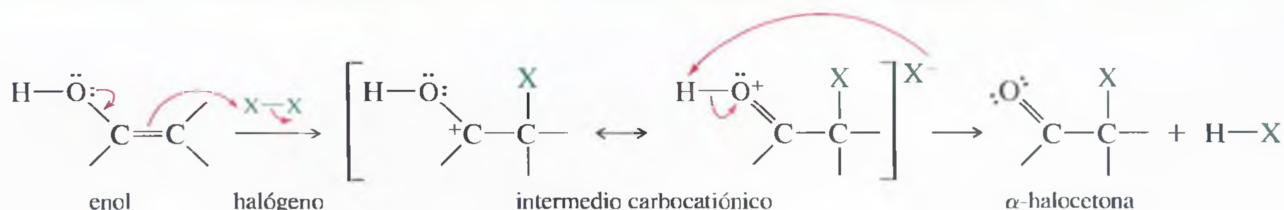
Las cetonas también experimentan halogenación en α catalizada por un ácido. Uno de los procedimientos más efectivos consiste en disolver la cetona en ácido acético, que sirve tanto de disolvente como de catalizador. Al contrario que en la halogenación en medio básico, en la halogenación catalizada por un ácido se puede sustituir selectivamente uno o más hidrógenos si se utilizan las cantidades apropiadas de halógeno.



En el mecanismo de la halogenación catalizada por un ácido se produce el ataque de la forma enólica a la molécula electrofílica del halógeno. La pérdida de un protón da lugar a la α-halocetona y al haluro de hidrógeno.

MECANISMO Halogenación catalizada por un ácido

Paso 1: ataque del enol al halógeno. *Paso 2:* desprotonación.



Esta reacción es similar al ataque de un alqueno a un halógeno, dando lugar a la adición del halógeno al doble enlace; sin embargo, el enlace pi de un enol es más reactivo con los halógenos, ya que el carbocatión que se forma está estabilizado por resonancia con el grupo —OH del enol. La pérdida del protón del enol transforma el intermedio en el producto, una α-halocetona.

Al contrario que las cetonas, los aldehídos se oxidan fácilmente y los halógenos son agentes oxidantes fuertes. Cuando se intenta halogenar un aldehído, generalmente se produce su oxidación a ácido carboxílico.

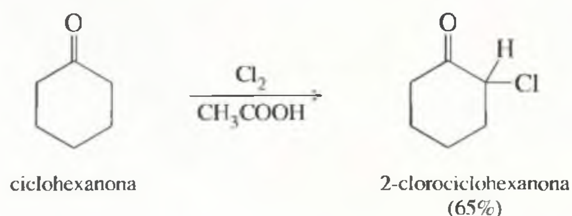
SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

En condiciones ácidas, las reacciones en las posiciones α respecto a los grupos carbonilo suelen involucrar al tautómero enol que actúa como nucleófilo.



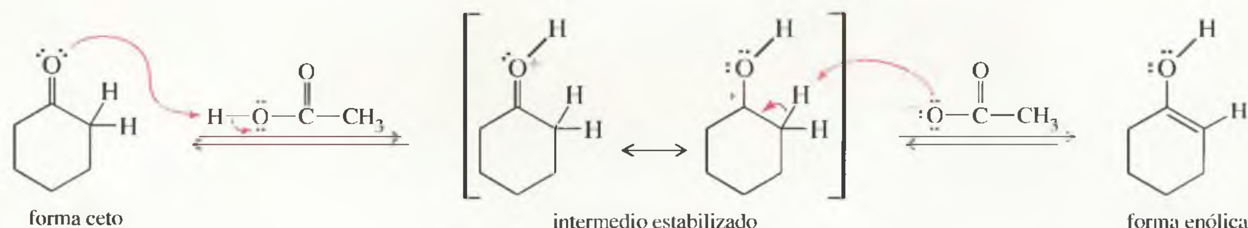
PROBLEMA RESUELTO 22.2

Proponga un mecanismo para la transformación, catalizada por un ácido, de la ciclohexanona a 2-clorociclohexanona.

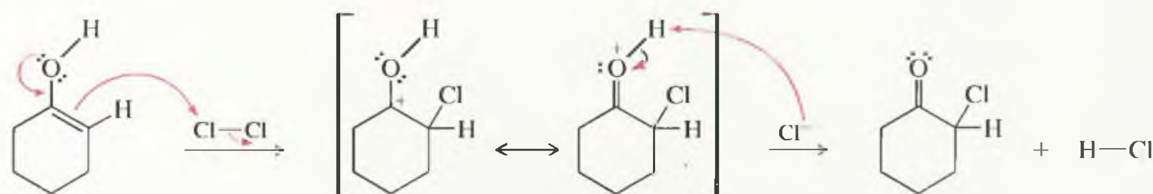


SOLUCIÓN

En condiciones ácidas, la cetona está en equilibrio con la forma enólica.



El enol actúa como nucleófilo débil, atacando al cloro para dar lugar a un intermedio estabilizado por resonancia. La pérdida de un protón da lugar al producto.

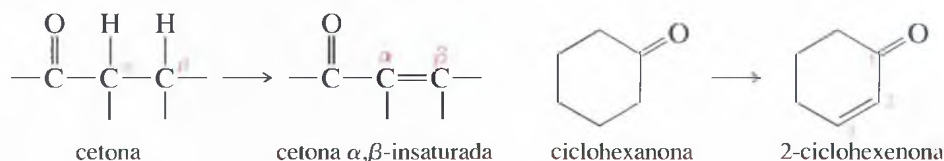


PROBLEMA 22.10

Proponga un mecanismo para la bromación, catalizada por un ácido, de la 3-pentanona.

PROBLEMA 22.11

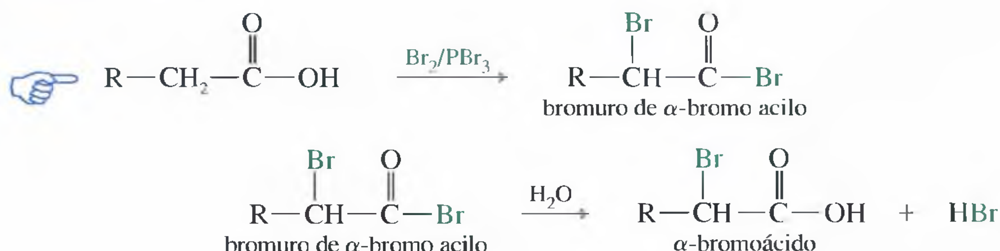
La halogenación catalizada por un ácido es útil sintéticamente para la transformación de cetonas en cetonas α,β-insaturadas, que son útiles en las reacciones de Michael (Sección 22.18). Proponga un método para transformar ciclohexanona en 2-ciclohexenona (ciclohex-2-en-1-ona), sustancia de partida para síntesis importantes.



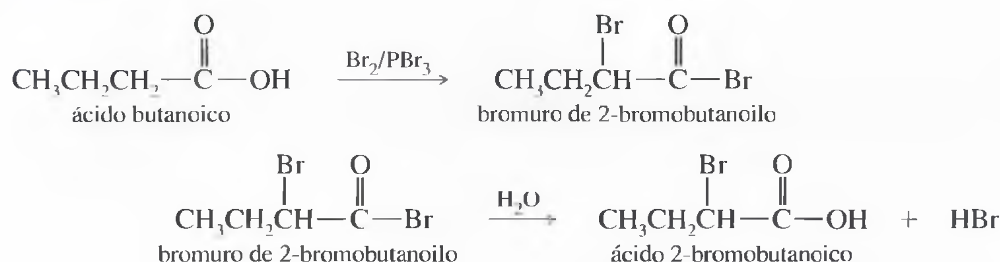
22.4 Bromación en alfa de ácidos: la reacción de HVZ (Hell-Volhard-Zelinsky)

En la **reacción de Hell-Volhard-Zelinsky (HVZ)** se sustituye un átomo de hidrógeno por un átomo de bromo en el carbono α de un ácido carboxílico. El ácido carboxílico se trata con bromo y tribromuro de fósforo, seguido de agua que hidroliza el intermedio bromuro de α-bromo acilo.

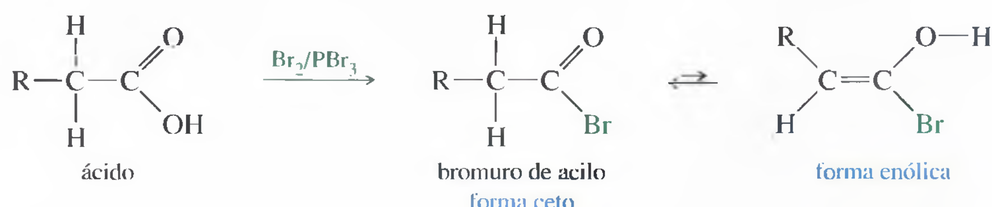
Reacción de HVZ



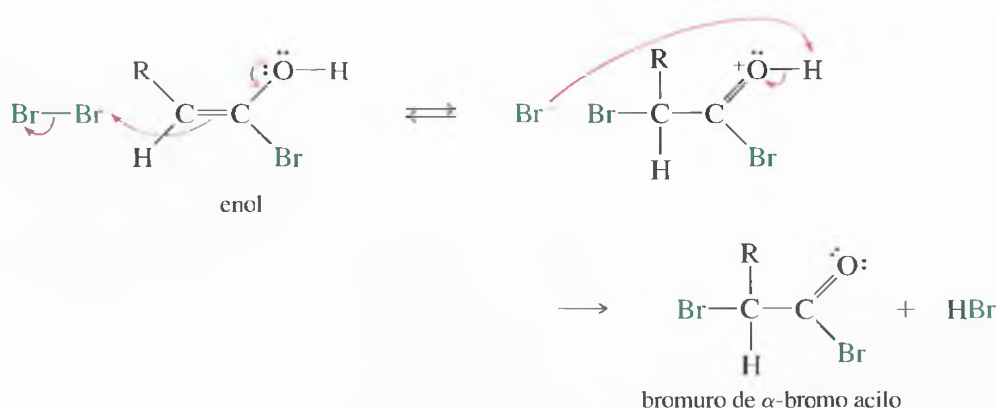
Ejemplo



El mecanismo es similar a otras halogenaciones en α catalizadas por un ácido. La forma enol del bromuro de acilo actúa como intermedio nucleofílico. El primer paso es la formación del bromuro de acilo, que se enoliza con más facilidad que el ácido.



El enol es nucleofílico, ataca al bromo y se obtiene bromuro de α-bromo acilo.



Si se desea obtener un derivado del α-bromoácido, el bromuro de α-bromo acilo sirve como un intermedio activado (similar a un cloruro de ácido) para la síntesis de un éster, una amida u otro derivado. Si se necesita el α-bromoácido, la hidrólisis con agua completa la síntesis.

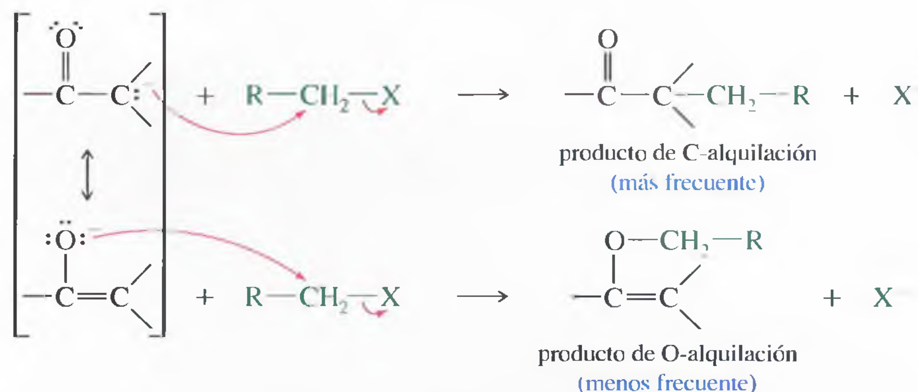
PROBLEMA 22.12

Diga qué productos se obtienen a partir de las reacciones de los siguientes ácidos carboxílicos con PBr_3/Br_2 seguidas de hidrólisis.

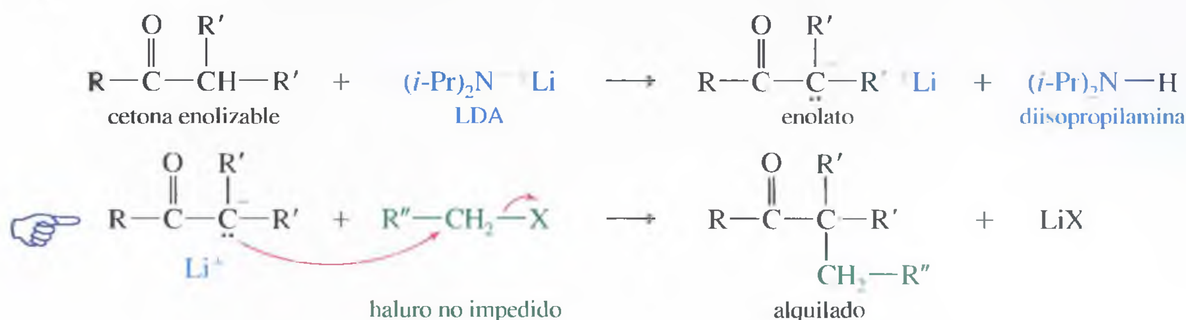
(a) ácido propanoico **(b)** ácido benzoico **(c)** ácido succínico **(d)** ácido oxálico

22.5 Alquilación de iones enolato

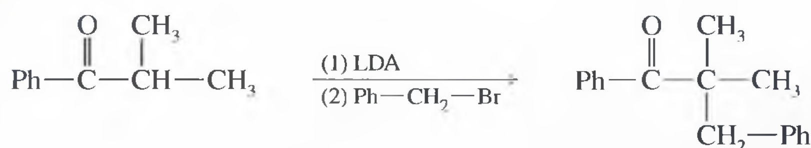
A lo largo de este texto se han visto muchas reacciones donde los nucleófilos atacan a haluros de alquilo y tosilatos no impedidos a través de un mecanismo S_N2. Un ión enolato puede servir como nucleófilo, alquilándose durante el proceso. Como el enolato tiene dos centros nucleofílicos (el oxígeno y el carbono α), puede reaccionar a través de cualquiera de ellos. La reacción generalmente tiene lugar sobre el carbono α, formando un nuevo enlace C—C. De hecho. ésta es otra forma de sustitución en α, donde un hidrógeno en posición α es sustituido por un grupo alquilo.



Las bases como el hidróxido de sodio o el ión alcóxido no se pueden utilizar para formar enolatos en las reacciones de alquilación, ya que en el equilibrio todavía hay una gran cantidad del hidróxido o del alcóxido. Estas bases nucleofílicas fuertes dan lugar a reacciones colaterales con el haluro de alquilo o tosilato. Con el diisopropilamiduro de litio (LDA) se evitan estas reacciones laterales. Al ser una base mucho más fuerte, el LDA transforma completamente la cetona en su enolato. Para formar el enolato se consume todo el LDA, por lo que el enolato reacciona sin la interferencia del LDA. Además, el LDA es una base muy voluminosa y, por tanto, un nucleófilo pobre, por lo que generalmente no reacciona con el haluro de alquilo o tosilato.



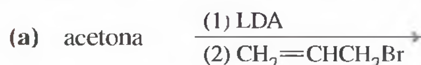
Ejemplo

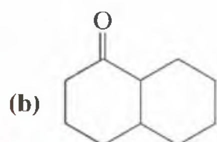


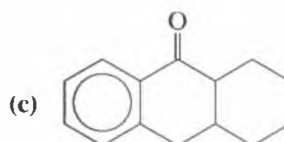
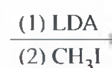
La alquilación directa de los enolatos (utilizando LDA) da lugar a los mejores rendimientos cuando sólo se puede sustituir una clase de hidrógenos en α por un grupo alquilo. Si hay dos clases diferentes de protones en α que se pueden abstraer para formar enolatos, se pueden obtener mezclas de productos alquilados en los diferentes carbonos α. Los aldehídos no son adecuados para la alquilación directa ya que experimentan reacciones colaterales cuando se tratan con LDA.

PROBLEMA 22.13

Prediga los productos mayoritarios de las siguientes reacciones:

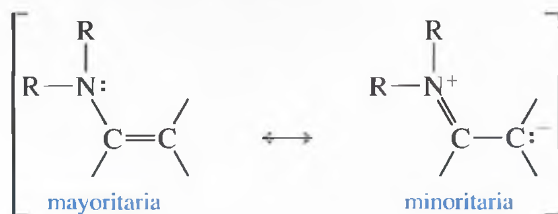
(a) acetona


(b)


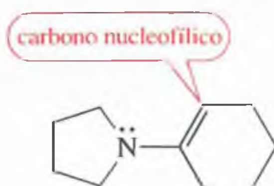

(c)



22.6 Formación y alquilación de enaminas

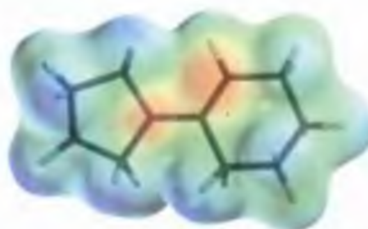
Una alternativa en condiciones más suaves para alquilar iones enolato consiste en la formación y alquilación de un derivado enamina. Una **enamina** (**amina vinílica**) es el análogo nitrogenado de un enol. La representación por resonancia de una enamina muestra que ésta tiene un cierto carácter de carbanión.



El mapa de potencial electrostático (MPE) de una enamina sencilla muestra un potencial electrostático negativo alto (rojo) cerca del átomo de carbono α del doble enlace. Éste es el átomo de carbono nucleofílico de la enamina.

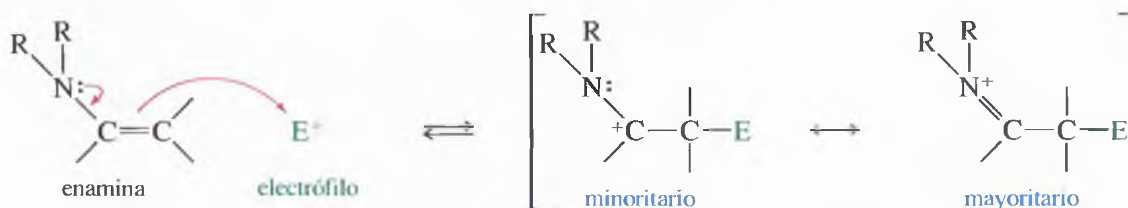


pirrolidin-enamina de la ciclohexanona

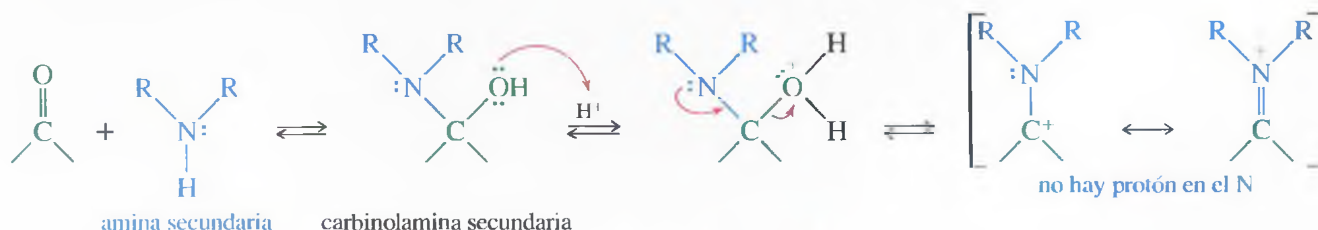


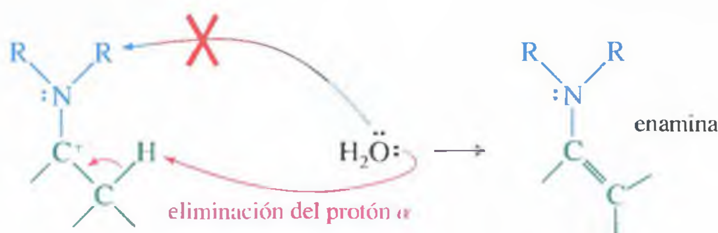
mapa de potencial electrostático

Una enamina es un nucleófilo más fuerte que un enol y bastante selectivo en sus reacciones de alquilación. El átomo de carbono nucleofílico ataca a un electrófilo para dar lugar a un intermedio catiónico estabilizado por resonancia (ión iminio).

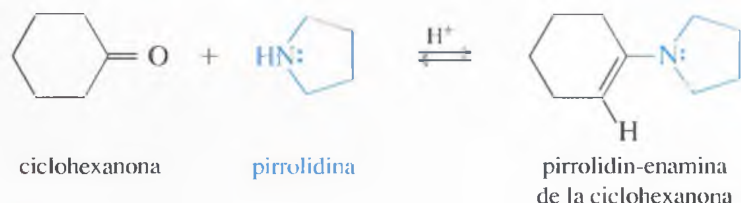


Una enamina se obtiene a partir de la reacción de una cetona o un aldehído con una amina secundaria. Se ha de recordar que una cetona y un aldehído reaccionan con una amina *primaria* (Sección 18.16) para formar una carbinolamina, que se deshidrata y forma el doble enlace C═N de una imina. Una carbinolamina de una amina *secundaria* no forma un doble enlace C═N porque no hay ningún protón en el nitrógeno que se pueda eliminar. Se pierde un protón del carbono α, formando el doble enlace C═C de una enamina.





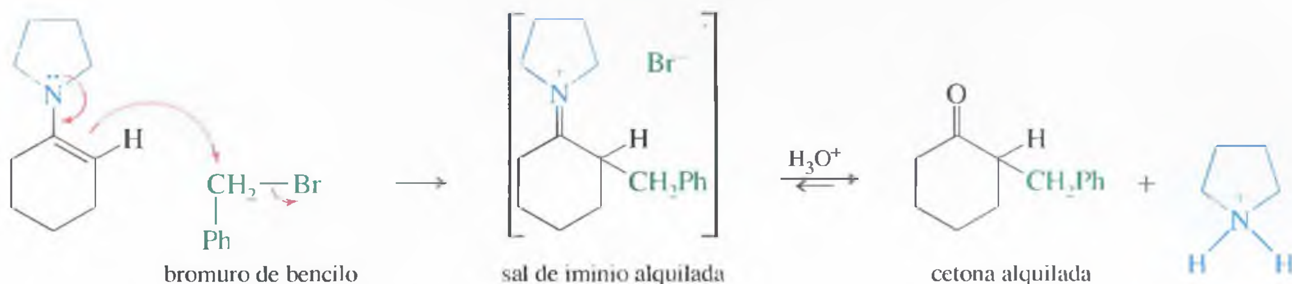
Ejemplo



PROBLEMA 22.14

Proponga un mecanismo para la reacción, catalizada por un ácido, de la ciclohexanona con pirrolidina.

Las enaminas desplazan a los átomos de halógeno de los haluros de alquilo reactivos, dando lugar a sales de iminio alquiladas. Los iones iminio no son reactivos para una alquilación o acilación posterior. En el ejemplo siguiente se representa la reacción del bromuro de bencilo con la enamina de la pirrolidina y la ciclohexanona.

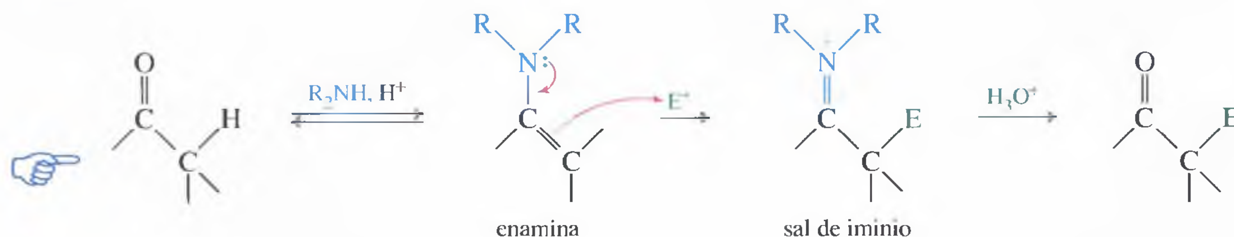


La sal de iminio alquilada se hidroliza a cetona alquilada. El mecanismo de esta hidrólisis es similar al mecanismo de la hidrólisis ácida de una imina (Sección 18.16).

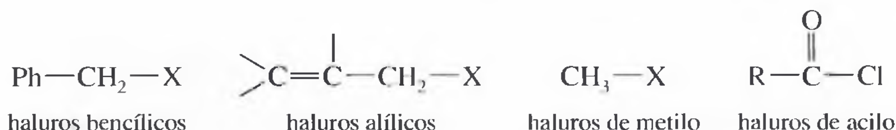
PROBLEMA 22.15

Proponga un mecanismo para la hidrólisis de esta sal de iminio a cetona alquilada. El primer paso consiste en el ataque del agua, seguido de la pérdida de un protón para dar lugar a un alcohol amino. La protonación del nitrógeno permite la pérdida de pirrolidina, dando lugar a la cetona protonada.

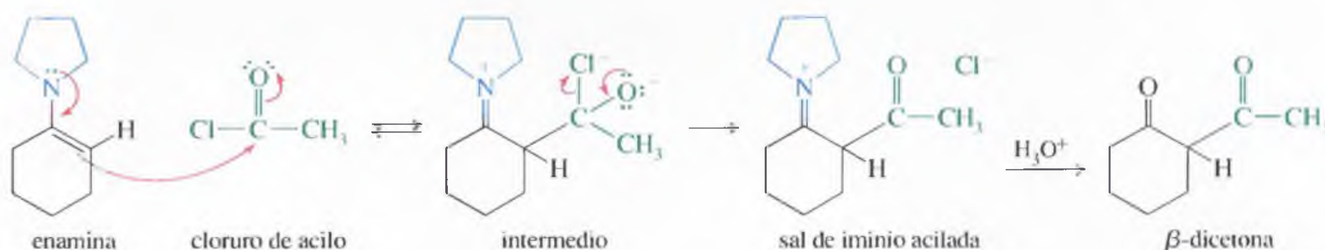
Reacción total



Al procedimiento de alquilación de la enamina a veces se le denomina **reacción de Stork**, ya que fue ideado por Gilbert Stork, de la Universidad de Columbia. La reacción de Stork suele ser el mejor método para alquilar o acilar cetonas, utilizando como reactivos haluros de alquilo o de acilo. Algunos haluros de los que reaccionan bien con las enaminas para dar lugar a derivados de cetonas alquilados o acilados son los siguientes:



La secuencia siguiente muestra la acilación de una enamina para sintetizar una β-dicetona. La acilación inicial da lugar a una sal de iminio acilada, que se hidroliza a la β-dicetona. Como se vio en la Sección 22.15, los compuestos β-dicarbonílicos se alquilan fácilmente y sirven como intermedios en la síntesis de muchas moléculas de estructura compleja.



PROBLEMA 22.16

Diga qué productos se obtendrán a partir de las siguientes reacciones catalizadas por un ácido:
(a) acetofenona + metilamina **(b)** acetofenona + dimetilamina
(c) ciclohexanona + anilina **(d)** ciclohexanona + piperidina

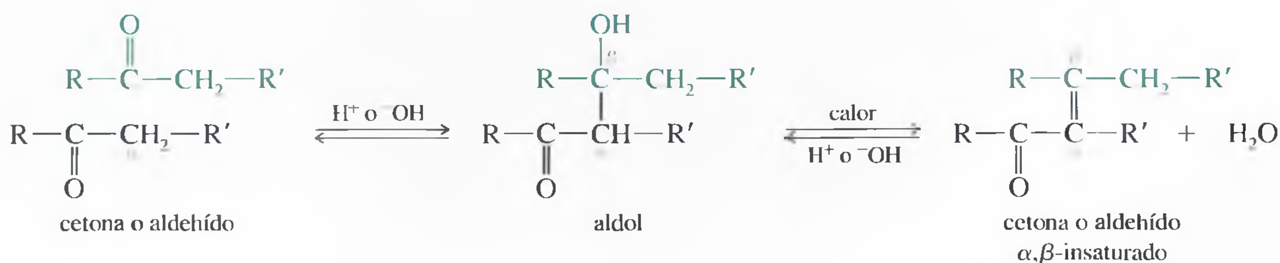
PROBLEMA 22.17

Explique cómo llevaría a cabo las siguientes transformaciones, a partir de síntesis de enaminas:
(a) ciclopentanona → 2-alilciclopentanona
(b) 3-pentanona → 2-metil-1-fenil-3-pentanona
(c) acetofenona



22.7 Condensación aldólica de cetonas y aldehídos

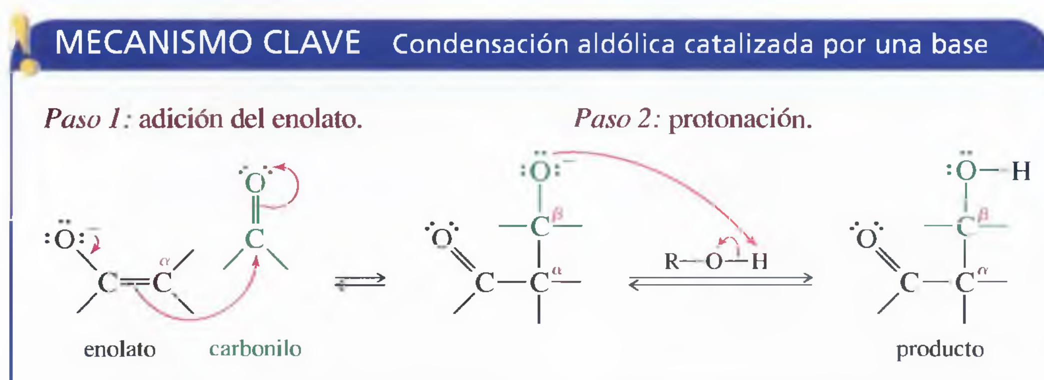
Las **condensaciones** son una de las reacciones de los enolatos más importantes de los compuestos carbonílicos. En las condensaciones se combinan dos o más moléculas con la pérdida de una pequeña molécula, como agua o un alcohol. En condiciones básicas, en la **condensación aldólica** se produce la adición nucleofílica de un ión enolato a otro grupo carbonilo. El producto, una β-hidroxi-cetona o un β-hidroxi-aldehído, se denomina **aldol**, ya que contiene el grupo ***ald***ehído y el grupo hidroxilo de un alcoh***ol***. El aldol se puede deshidratar a un compuesto carbonílico α,β-insaturado.



22.7A Condensaciones aldólicas catalizadas por una base

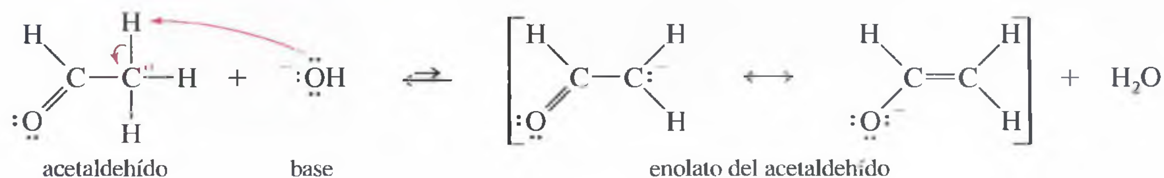
En condiciones básicas, la condensación aldólica se produce mediante la adición nucleofílica del ión enolato (nucleófilo fuerte) a un grupo carbonilo. La protonación da lugar al aldol. Se puede observar que el grupo carbonilo actúa como el electrófilo que es atacado

por el ión enolato nucleofílico. Desde el punto de vista del electrófilo, la reacción es una adición nucleofílica al doble enlace del grupo carbonilo. Desde el punto de vista del ión enolato, la reacción es una sustitución en alfa: la molécula del compuesto carbonílico atacante sustituye a un hidrógeno en posición alfa de la molécula del compuesto carbonílico que actúa como sustrato.

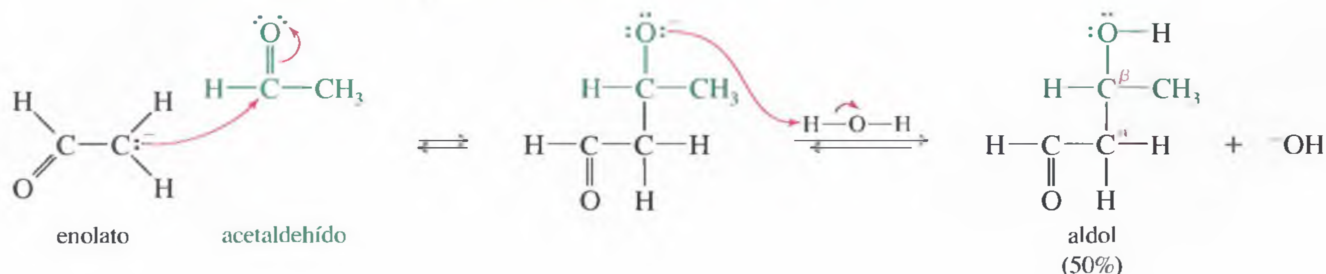


A continuación se representará la condensación aldólica del acetaldehído. La desprotonación del acetaldehído da lugar a un ión enolato, que actúa como un nucleófilo fuerte. El ataque a otro grupo carbonilo de otra molécula de acetaldehído da lugar a la adición al doble enlace del grupo carbonilo, formando el aldol.

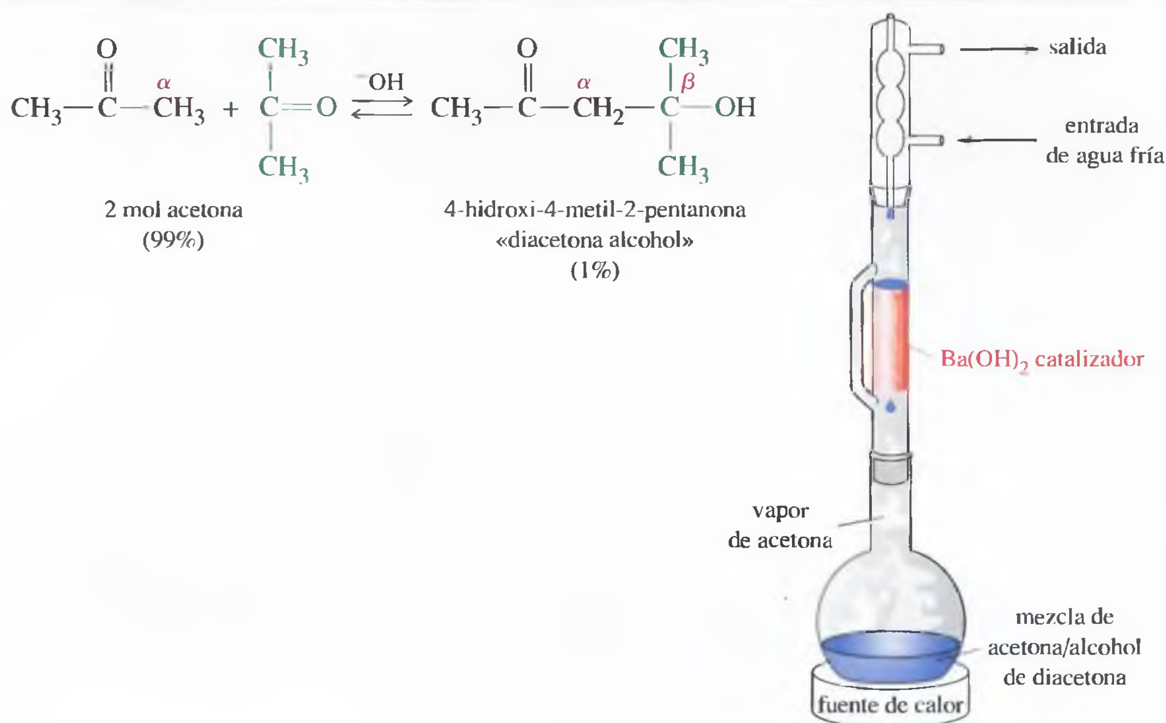
Paso 1: formación del ión enolato



Paso 2: ataque nucleofílico al carbonilo



La condensación aldólica es reversible, estableciéndose un equilibrio entre los reactivos y los productos. En el caso del acetaldehído, se transforma en aldol aproximadamente el 50% de las moléculas. Las cetonas también experimentan condensación aldólica, pero las concentraciones de los productos en el equilibrio generalmente son bajas. Las condensaciones aldólicas a veces se producen mediante métodos experimentales específicos. Por ejemplo, en la Figura 22.2 se obtiene un buen rendimiento del aldol de la acetona («alcohol de diacetona») incluso aunque la concentración de los productos en el equilibrio sólo sea del 1%. La acetona se hierve, por lo que condensa en una cámara que contiene un catalizador básico insoluble. La reacción sólo se produce en la cámara del catalizador. Cuando la solución vuelve al matraz de ebullición, contiene aproximadamente el 1% de «alcohol de diacetona». El alcohol de diacetona es menos volátil que la acetona, por lo que permanece en el matraz, mientras que la acetona se evapora y condensa (reflujo) entrando en contacto con el catalizador. Después de varias horas, casi toda la acetona se ha transformado en el «alcohol de diacetona».



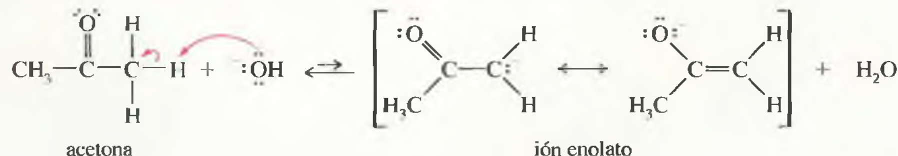
▲ Figura 22.2
La condensación aldólica de la acetona sólo da lugar a un 1% de producto en el equilibrio, pero mediante una técnica específica se consigue un buen rendimiento, mediante el reflujo de acetona sobre un catalizador básico como el $Ba(OH)_2$. No se produce el reflujo del «alcohol de diacetona», dado su alto punto de ebullición, por lo que su concentración en el equilibrio va aumentando gradualmente hasta que toda la acetona se transforma en el «alcohol de diacetona».

PROBLEMA RESUELTO 22.3

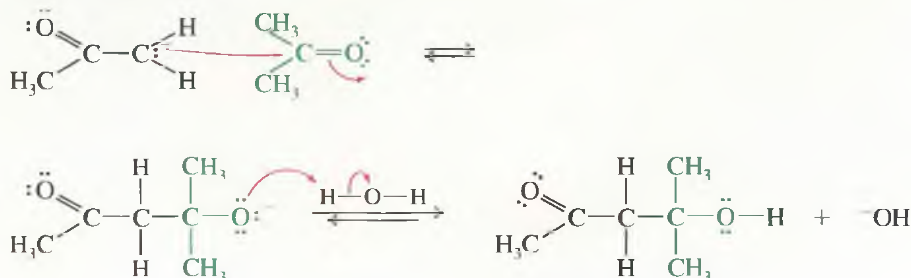
Proponga un mecanismo para la condensación aldólica de la acetona catalizada por una base (Figura 22.2).

SOLUCIÓN

El primer paso es la formación del enolato que sirve como nucleófilo.



El segundo paso es un ataque nucleofílico del enolato a otra molécula de acetona. La protonación da lugar al aldol.



PROBLEMA 22.18

Proponga un mecanismo para la condensación aldólica de la ciclohexanona. Diga si en el equilibrio estarán favorecidos los reactivos o los productos.

PROBLEMA 22.19

Diga qué productos se obtendrán a partir de las condensaciones aldólicas de:
(a) propanal **(b)** fenilacetaldehído

PROBLEMA 22.20

Un estudiante quería secar «alcohol de diacetona», por lo que lo puso sobre carbonato de potasio anhidro durante una semana. Al final de la semana, encontró que prácticamente toda la muestra se había transformado en acetona. Proponga un mecanismo para esta reacción.

22.7B Condensaciones aldólicas catalizadas por un ácido

Las condensaciones aldólicas también se producen en condiciones ácidas. El enol actúa como nucleófilo débil para atacar al grupo carbonilo activado (protonado). A modo de ejemplo, considérese la condensación aldólica del acetaldehído catalizada por un ácido. El primer paso es la formación del enol a través de la tautomería ceto-enólica catalizada por un ácido, como ya se ha dicho con anterioridad. El enol ataca al grupo carbonilo protonado de otra molécula de acetaldehído. La pérdida del protón del enol da lugar al aldol.

MECANISMO Condensación aldólica catalizada por un ácido

Paso 1: adición del enol al carbonilo protonado. *Paso 2:* desprotonación.

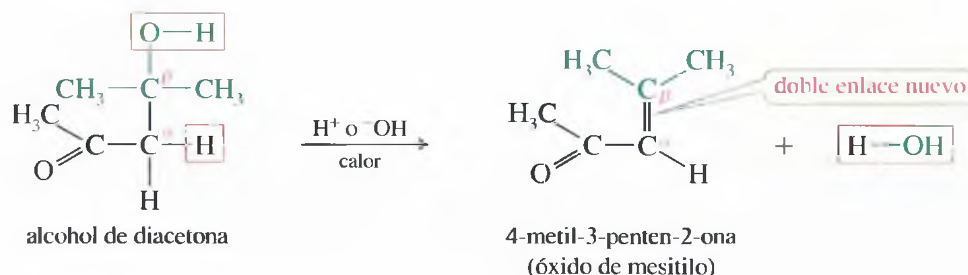


PROBLEMA 22.21

Proponga un mecanismo completo para la condensación aldólica de la acetona catalizada por un ácido.

22.8 Deshidratación de aldoles

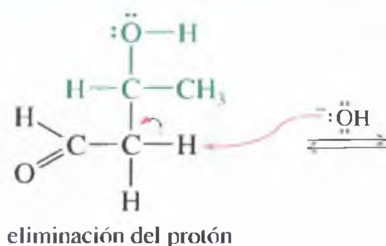
El calentamiento de una mezcla ácida o básica de un aldol da lugar a la deshidratación del grupo funcional alcohol. El producto es un aldehído o cetona α,β-insaturada; por lo tanto, una condensación aldólica, seguida de deshidratación, da lugar a un *nuevo doble enlace carbono-carbono*. Antes de que fuera descubierta la reacción de Wittig (Sección 18.13), la deshidratación de un aldol era quizás el mejor método para generar dobles enlaces mediante ensamblaje de dos moléculas. La mayoría de las veces sigue siendo el método más fácil y más barato.



En condiciones ácidas, la deshidratación sigue un mecanismo similar a los de otras deshidrataciones de alcoholes catalizadas por un ácido (Sección 11.10): sin embargo, en este texto, todavía no se han tratado deshidrataciones catalizadas por una base. Las deshidrataciones catalizadas por una base dependen de la acidez del protón en α del aldol intermedio. La abstracción de un protón en α da lugar a un enolato que puede eliminar un ión hidróxido para dar lugar a un producto más estable. El hidróxido no es un buen grupo saliente en una eliminación E2, pero puede servir como grupo saliente en un paso fuertemente exotérmico como éste, que estabiliza a un intermedio cargado negativamente. El mecanismo siguiente muestra la deshidratación del 3-hidroxibutanal catalizada por una base.

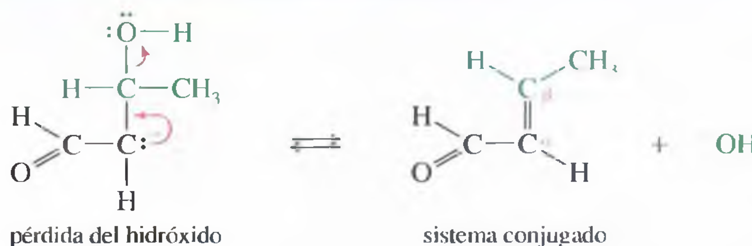
MECANISMO CLAVE Deshidratación de un aldol

Paso 1: formación del enolato.



eliminación del protón

Paso 2: eliminación del hidróxido



pérdida del hidróxido

sistema conjugado

Incluso cuando el equilibrio de la reacción aldólica es desfavorable a la formación de una β-hidroxi-cetona o aldehído, el producto de deshidratación se puede obtener con buen rendimiento mediante el calentamiento de la mezcla de reacción. La deshidratación generalmente es exotérmica ya que conduce al sistema conjugado. De hecho, la deshidratación exotérmica desplaza el equilibrio de la reacción aldólica a la derecha.

PROBLEMA 22.22

Proponga un mecanismo para la deshidratación del «alcohol de diacetona» a óxido de mesitilo:
(a) en medio ácido **(b)** en medio básico

PROBLEMA 22.23

Cuando se calienta el propionaldehído con hidróxido de sodio, uno de los productos que se forma es el 2-metil-2-pentenal. Proponga un mecanismo para esta reacción.

PROBLEMA 22.24

Prediga los productos de la condensación aldólica, seguida de deshidratación, de las siguientes cetonas y aldehídos:
(a) butiraldehído **(b)** acetofenona **(c)** ciclohexanona

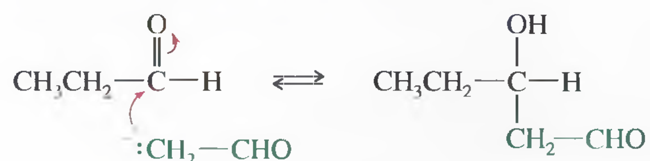
Las aldolasas son enzimas que forman aldoles, frecuentemente en el metabolismo de los carbohidratos o azúcares. Al contrario que la reaccion aldólica convencional, las aldolasas sólo generan estereoespecíficamente un producto, por lo tanto, a veces se utilizan para transformaciones específicas en sintesis orgánica.

22.9 Condensaciones aldólicas cruzadas

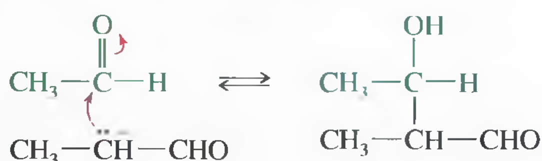
Cuando el enolato de un aldehído (o cetona) se adiciona al grupo carbonilo de otro, al proceso se le conoce como **condensación aldólica cruzada.** Los compuestos que se utilizan en la reacción se han de seleccionar cuidadosamente, ya que si no se formaría una mezcla de varios productos.

En la condensación aldólica entre el acetaldehído (etanal) y el propanal (p. 1022), cualquiera de estos reactivos puede formar un ión enolato. El ataque del enolato del etanal al propanal da lugar a un producto diferente al que se formaría por el ataque del enolato del propanal al etanal; además, también se pueden producir las autocondensaciones del etanal y del propanal. Dependiendo de las condiciones de reacción, se pueden formar distintas proporciones de los cuatro posibles productos.

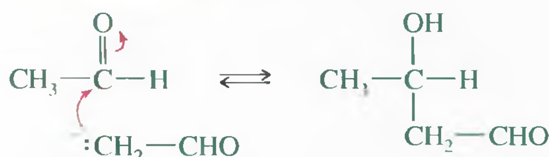
Adición del enolato del etanal al propanal



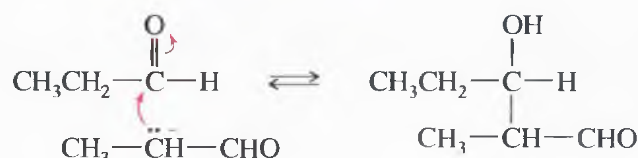
Adición del enolato del propanal al etanal



Autocondensación del etanal

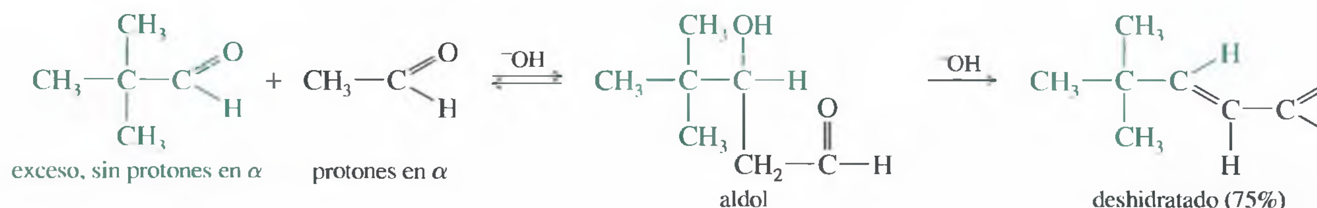


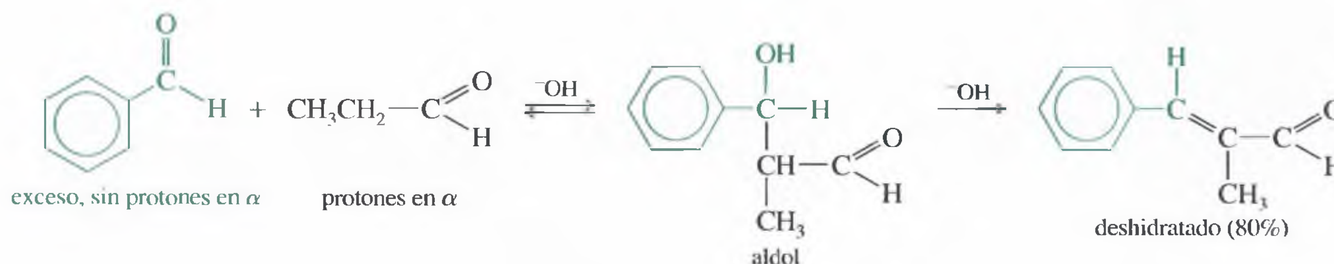
Autocondensación del propanal



La condensación aldólica cruzada se puede producir si se planifica de forma que sólo uno de los reactivos pueda formar el ión enolato y que el otro compuesto tenga más probabilidad de reaccionar con el enolato. Si sólo uno de los reactivos tiene un hidrógeno en α sólo se producirá un enolato en la solución. Si el otro reactivo está en exceso o contiene un grupo carbonilo electrofílico, es más probable que sea atacado por el ión enolato.

Las dos reacciones siguientes son unos buenos ejemplos de condensaciones aldólicas cruzadas. Los aldoles pueden o no deshidratarse, dependiendo de las condiciones de reacción y de la estructura de los productos.





Para llevar a cabo estas reacciones, se añade lentamente el compuesto con los protones en α a una solución básica del compuesto que no tiene protones en α. De esta forma, se forma el ión enolato en presencia de un gran exceso del otro compuesto y se favorece la reacción deseada.

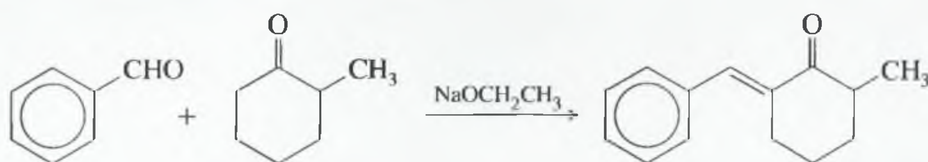
ESTRATEGIAS PARA RESOLVER PROBLEMAS

Propuesta de mecanismos de reacción

Para proponer mecanismos de reacción en las condensaciones aldólicas cruzadas, se aplican los principios generales, introducidos por primera vez en el Capítulo 4 y resumidos en el Apéndice 4A. En este ejemplo se enfatiza una reacción, catalizada por una base, en la que están implicados nucleófilos fuertes. Cuando se representan los mecanismos, se ha de tener cuidado, y representar todos los enlaces y sustituyentes de cada átomo de carbono. Se ha de indicar cada paso por

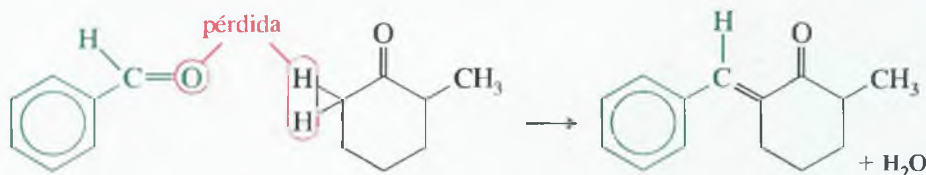
separado y dibujar flechas curvadas para indicar el movimiento de los electrones desde el nucleófilo al electrófilo.

Este problema consiste en proponer un mecanismo para la reacción, catalizada por una base, de la metilciclohexanona con benzaldehído.

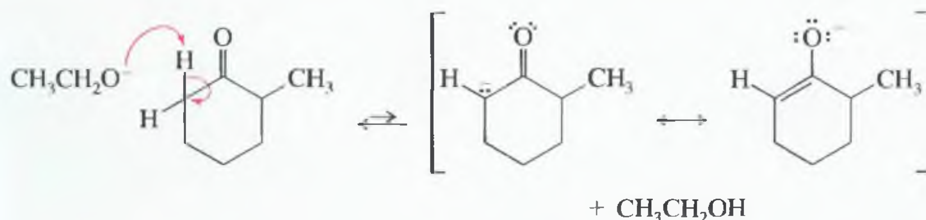


Primero se ha de determinar el tipo de mecanismo. El hecho de utilizar etóxido de sodio, base fuerte y nucleófilo fuerte, implica que en la reacción hay nucleófilos fuertes como intermedios, por lo que se espera que haya intermedios nucleófilos fuertes y aniónicos (posiblemente carbaniones estabilizados), pero no electrófilos fuertes o ácidos fuertes ni, por supuesto, carbocationes o radicales libres.

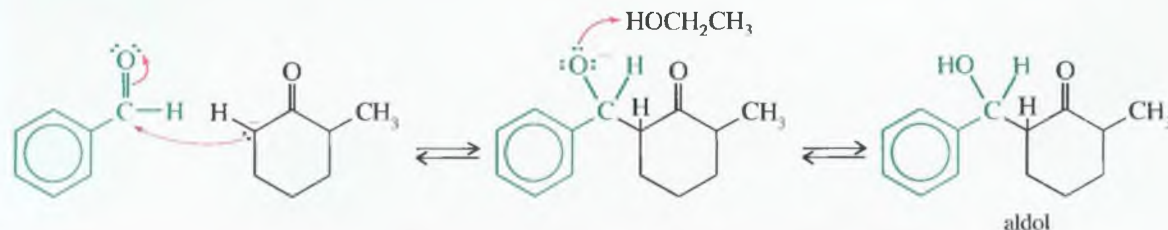
1. **Tener en cuenta los esqueletos carbonados de los reactivos y productos, y decidir qué átomos de carbono de los productos derivan de los átomos de carbono de los reactivos.**
   Como uno de los anillos es aromático, está claro qué anillo del producto se deriva del anillo de los reactivos. El átomo de carbono que sirve de puente entre los dos anillos de los productos se ha de derivar del grupo carbonilo del benzaldehído. Dos protones en α de la metilciclohexanona y el oxígeno del grupo carbonilo se pierden en forma de agua.



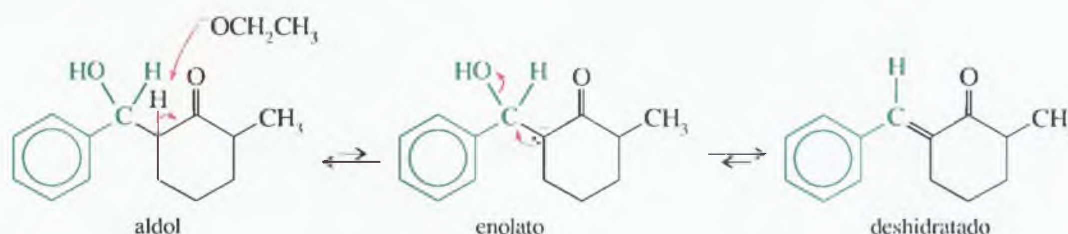
2. **Ver si alguno de los reactivos es un nucleófilo lo suficientemente fuerte para reaccionar sin ser activado. En caso contrario, pensar en cómo se puede transformar uno de los reactivos en un nucleófilo fuerte por desprotonación de una parte ácida o por ataque en un lado electrofílico.**
   Ninguno de estos reactivos es un nucleófilo lo suficientemente fuerte para atacar al otro; sin embargo, si el etóxido elimina un protón en α de la metilciclohexanona, se obtiene un ión enolato fuertemente nucleofílico.



3. **Pensar en cómo una parte electrofílica del otro reactivo (o, en una ciclación, otra parte de la misma molécula) puede ser atacada por un nucleófilo fuerte para formar un enlace que se necesite en el producto. Represente el producto de esta formación de enlace.**
   El ataque al grupo carbonilo electrofílico del benzaldehído, seguido de protonación, da lugar a una β-hidroxi-cetona (un aldol).



4. **Considerar cómo se puede transformar el producto del ataque nucleofílico en el producto final (si tiene el esqueleto carbonado adecuado) o reactivarse para formar otro enlace que se necesite en el producto.**
La β-hidroxi-cetona se ha de deshidratar para dar lugar al producto final. En estas condiciones básicas, no se produce el mecanismo usual de deshidratación de un alcohol (protonación del hidroxilo, seguida de pérdida de agua). La substracción de otro protón da lugar a un ión enolato que puede perder el grupo hidróxido en un paso fuertemente exotérmico para dar lugar al producto final.



5. **Representar todos los pasos utilizando flechas curvadas para indicar el movimiento de los electrones. Se ha de procurar representar sólo un paso cada vez.**
El mecanismo completo se obtiene combinando las ecuaciones anteriores. Como sugerencia, se puede representar el mecanismo y así revisar los pasos que están implicados.

Como práctica adicional para representar mecanismos de reacciones catalizadas por una base, resuelva los Problemas 22.25 y 22.26 utilizando los pasos que se han indicado anteriormente.

PROBLEMA 22.25

Proponga mecanismos para las siguientes condensaciones cruzadas catalizadas por una base:
(a) 2,2-dimetilpropanal con acetaldehído
(b) benzaldehído con propionaldehído

PROBLEMA 22.26

Cuando se trata acetona con exceso de benzaldehído en presencia de una base, la condensación cruzada adiciona dos equivalentes de benzaldehído y elimina dos equivalentes de agua. Proponga una estructura para el producto de condensación de acetona con dos moléculas de benzaldehído.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Se ha de practicar prediciendo las estructuras de los productos aldólicos (antes y después de la deshidratación) y representando los mecanismos. Estas reacciones son de las más importantes de este capítulo.

PROBLEMA 22.27

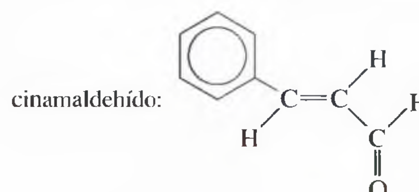
En el ejemplo anterior. la metilciclohexanona reacciona en el carbono en *α no sustituido*. Intente escribir un mecanismo para la misma reacción pero en el átomo de carbono sustituido por el grupo metilo y explique por qué no se observa esta regioquímica.

PROBLEMA 22.28

Prediga los productos mayoritarios de las siguientes condensaciones aldólicas, catalizadas por una base, con deshidratación:
(a) benzofenona (PhCOPh) + propionaldehído
(b) 2,2-dimetilpropanal + acetofenona

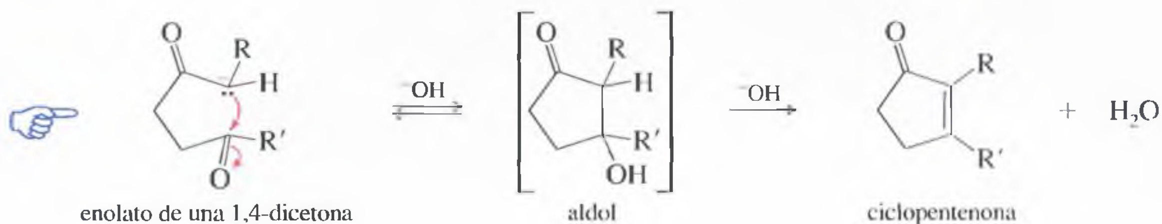
PROBLEMA 22.29

El cinamaldehído se utiliza como saborizante en los dulces con sabor a canela. Explique cómo se sintetiza el cinamaldehído a partir de una condensación aldólica cruzada seguida de deshidratación.

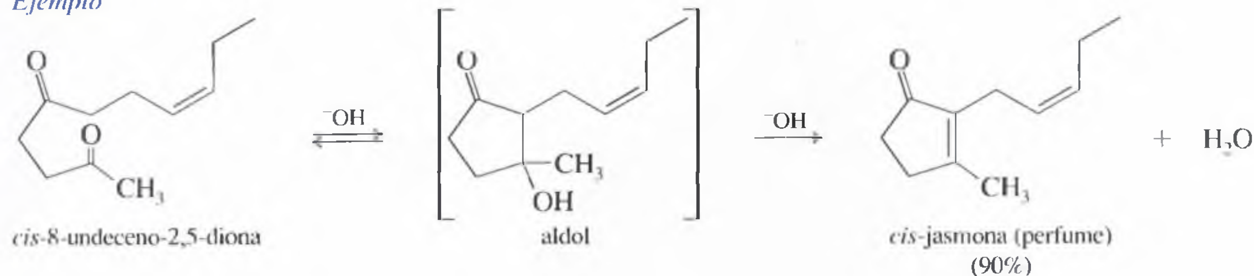


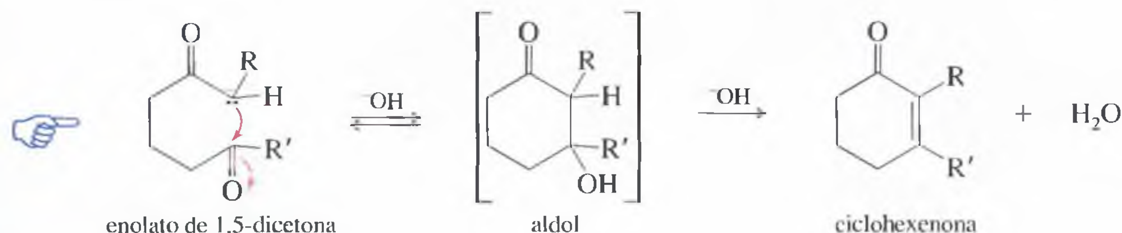
22.10 Ciclaciones aldólicas

Las reacciones aldólicas intramoleculares de las dicetonas suelen ser útiles para sintetizar anillos de cinco o seis miembros. Las ciclaciones aldólicas para anillos de más de seis miembros o menos de cinco son menos frecuentes ya que están menos favorecidas en energía y entropía. Las reacciones siguientes muestran cómo puede condensar y deshidratarse una 1,4-dicetona para dar lugar a ciclopentanona y cómo una 1,5-dicetona da lugar a ciclohexanona.

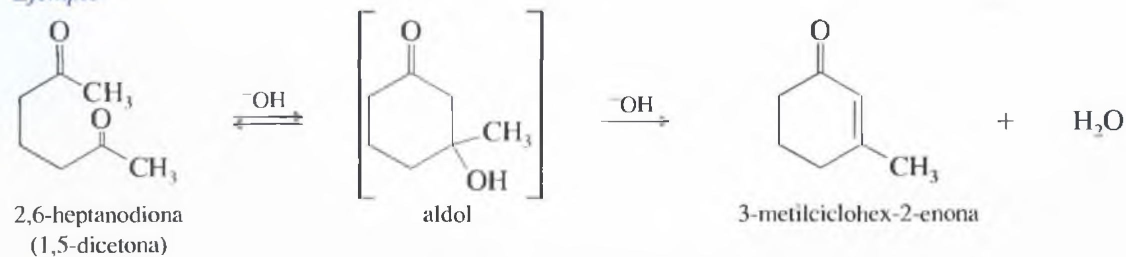


Ejemplo

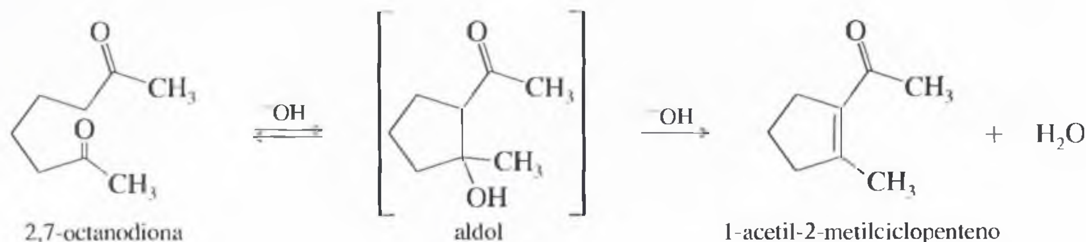




Ejemplo



El siguiente ejemplo muestra cómo el grupo carbonilo del producto, en algunos casos, puede estar fuera del anillo.

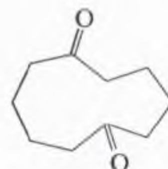


PROBLEMA 22.30

Indique cómo podría ciclarse la 2,7-octanodiona a cicloheptenona. Explique por qué no se observa el cierre del anillo a cicloheptenona.

PROBLEMA 22.31

Cuando se trata 1,6-ciclodecanodiona con carbonato de sodio, el espectro de UV del producto es similar al del 1-acetil-2-metilciclopenteno. Proponga una estructura para el producto y un mecanismo para su formación.



1,6-ciclodecanodiona

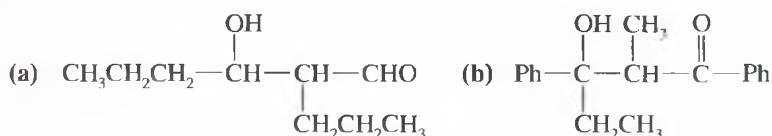
22.11 Diseño de síntesis utilizando condensaciones aldólicas

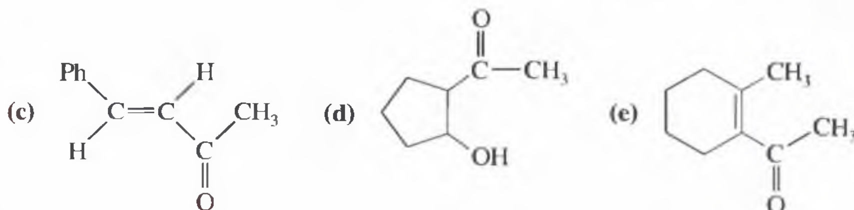
Las condensaciones aldólicas pueden servir como reacciones de síntesis útiles para obtener una gran variedad de compuestos orgánicos; en particular, las condensaciones aldólicas (con deshidratación) forman dobles enlaces carbono-carbono nuevos. Se pueden utilizar algunos principios generales para decidir si el producto obtenido será un aldol y qué reactivos se pueden utilizar como sustancias de partida.

Las condensaciones aldólicas producen β-hidroxi-aldehídos y cetonas (aldoles), y aldehídos y cetonas α,β-insaturados. Si la molécula que se quiere obtener tiene alguna de estas características, se puede pensar en obtenerla a partir de una condensación aldólica. Para determinar las sustancias de partida, se divide la estructura por el enlace. En el caso del producto deshidratado, el enlace α,β es el doble enlace. La Figura 22.3 muestra la división retrosintética de algunos aldoles en sus compuestos de partida.

PROBLEMA 22.32

Explique cómo dividiría retrosintéticamente cada uno de los siguientes compuestos en reactivos, de modo que se unieran mediante condensación aldólica. Diga qué condensación aldólica es la apropiada.

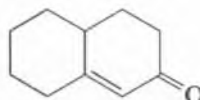


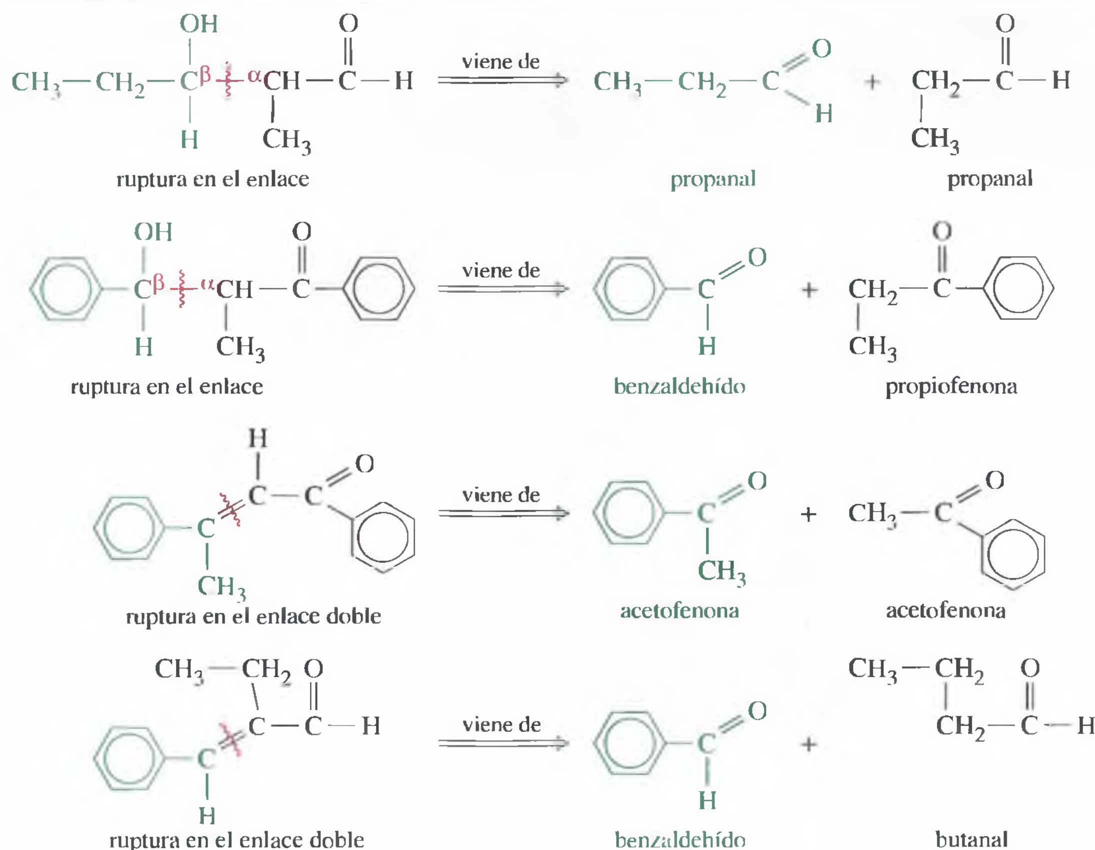


PROBLEMA 22.33

El siguiente compuesto se obtiene a partir de la ciclación aldólica, catalizada por una base, de una ciclohexanona 2-sustituida.

(a) Diga qué dicetona se debería ciclar para obtener el producto.
(b) Proponga un mecanismo para la ciclación.





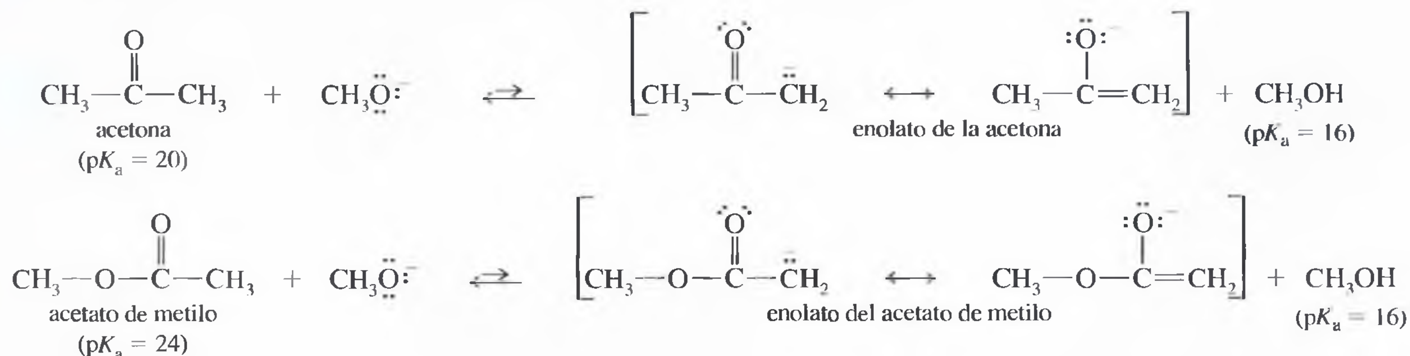
▲ Figura 22.3
Los productos de la reacción aldólica pueden ser aldoles, es decir, aldehídos y cetonas β-hidroxilados o bien productos de condensación como los aldehídos y las cetonas α,β-insaturadas. Un aldol se puede dividir retrosintéticamente en sus compuestos de partida «rompiendo», mentalmente, el enlace α,β.

22.12 La condensación de Claisen de ésteres

Los hidrógenos en α de los ésteres son débilmente ácidos y se pueden desprotonar para dar lugar a iones enolato. Los ésteres son menos ácidos que las cetonas y los aldehídos ya que el grupo carbonilo de un éster está estabilizado por resonancia con el otro átomo de oxígeno. Esta resonancia hace que el grupo carbonilo sea menos capaz de estabilizar la carga negativa del ión enolato.



Un pK_a para el protón en α de un éster suele ser aproximadamente de 24, comparado con el pK_a de 20 de un aldehído o una cetona. A pesar de esto, las bases fuertes desprotonan a los ésteres.



Los enolatos de los ésteres son nucleófilos fuertes y experimentan una gran variedad de reacciones útiles e interesantes. La mayoría de estas reacciones están relacionadas con la condensación de Claisen, la condensación más importante de todos los ésteres.

La **condensación de Claisen** se produce cuando una molécula de éster experimenta una sustitución nucleofílica en el grupo acilo por un enolato. El intermedio tiene un grupo alcoxilo (—OR) que actúa como grupo saliente, dando lugar a un β-ceto éster. La reacción global es la combinación de dos moléculas de éster para dar lugar a un β-ceto éster.

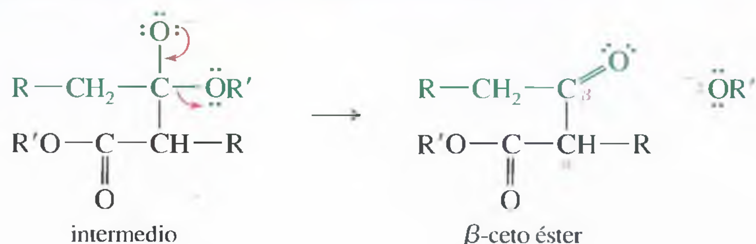
MECANISMO CLAVE Condensación de Claisen

Paso 1: adición del enolato.



éster enolato

Paso 2: eliminación del grupo saliente alcóxido.

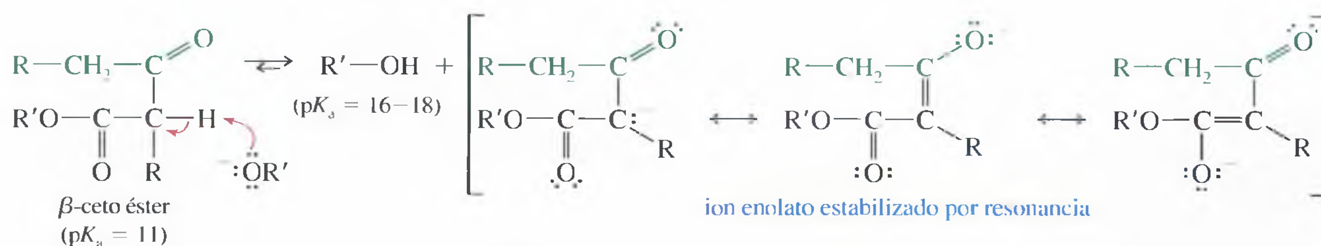


intermedio

β-ceto éster

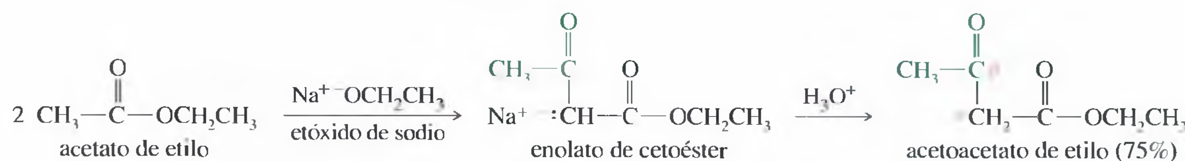
Se puede observar que una molécula del éster (desprotonado, que reacciona como el enolato) actúa como nucleófilo para atacar a otra molécula de éster, que actúa como reactivo acilante en la sustitución nucleofílica en el grupo acilo.

Los β-ceto ésteres son más ácidos que las cetonas, los aldehídos y ésteres sencillos, ya que la carga negativa del enolato está deslocalizada hacia los dos grupos carbonilo. Los β-ceto ésteres tienen valores de pK_a de alrededor de 11, lo que indica que son ácidos más fuertes que el agua. En soluciones fuertemente básicas, como las del ión etóxido o ión hidróxido, los β-ceto ésteres se desprotonan rápida y completamente.



La desprotonación del β-ceto-éster facilita la condensación de Claisen. La desprotonación es fuertemente exotérmica, haciendo que la reacción global sea exotérmica y que se complete. Como en el paso de la desprotonación la base se consume, se necesita un equivalente de base, por lo que se dice que la condensación de Claisen es *promovida por una base*, en lugar de decir que es *catalizada por una base*. Después de que se complete la reacción, la adición de ácido diluido vuelve a transformar el enolato en β-ceto-éster.

El ejemplo siguiente muestra la autocondensación del acetato de etilo para dar lugar a acetoacetato de etilo (3-oxobutanoato de etilo). Se utiliza etóxido como base para evitar la transesterificación o hidrólisis del éster de etilo (*véase* Problema 22.34). El producto inicial es el enolato del acetoacetato de etil, que se reprotona en el paso final.

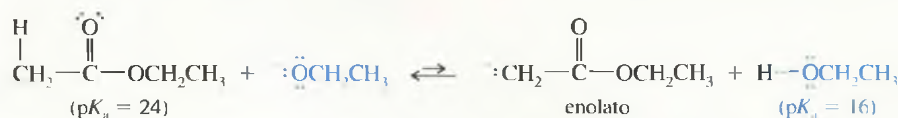


PROBLEMA RESUELTO 22.4

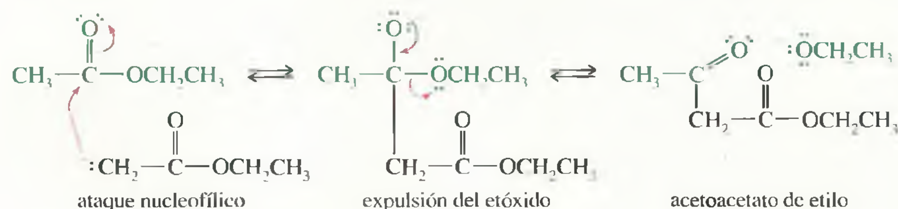
Proponga un mecanismo para la autocondensación del acetato de etilo para dar lugar a acetoacetato de etilo.

SOLUCIÓN

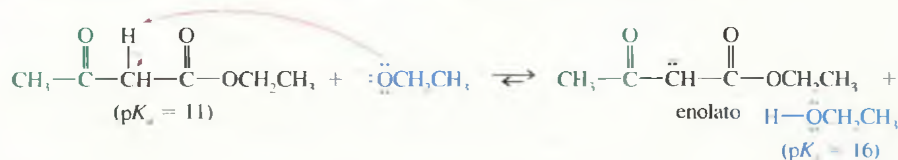
El primer paso es la formación del enolato del éster. El equilibrio en este paso está bastante desplazado hacia la izquierda. El etóxido sólo desprotona a una pequeña fracción de éster.



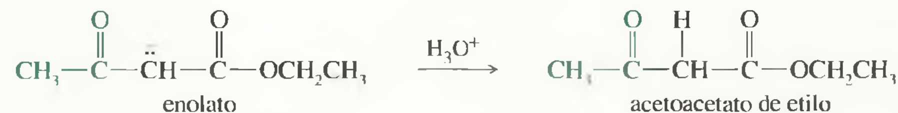
El ión enolato ataca a otra molécula del éster y la expulsión del ión etóxido da lugar a acetoacetato de etilo.



En presencia de ión etóxido, el acetoacetato de etilo se desprotona para dar lugar a su enolato. Esta desprotonación exotérmica ayuda a que la reacción se complete.



Cuando la reacción se ha completado, el ión enolato se reprotona para dar lugar a acetoacetato de etilo.



Los enzimas denominados policetido-sintasas catalizan una serie de reacciones de Claisen para generar productos naturales como el antibiótico eritromicina (p. 983). Estos enzimas utilizan tioésteres en lugar de ésteres oxigenados.

PROBLEMA 22.34

El etóxido se utiliza como base en la condensación del acetato de etilo para evitar reacciones colaterales no deseadas. Diga qué reacciones colaterales se producirían si se utilizasen las siguientes bases:

(a) metóxido de sodio **(b)** hidróxido de sodio

PROBLEMA 22.35

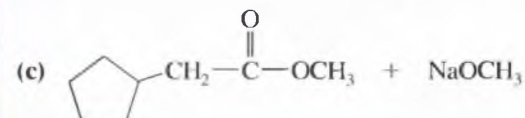
Los ésteres con sólo un hidrógeno en α generalmente dan lugar a malos rendimientos en la condensación de Claisen. Proponga un mecanismo para la condensación de Claisen del isobutirato de etilo y explique por qué el rendimiento es bajo.

PROBLEMA 22.36

Prediga los productos de autocondensación de los ésteres siguientes:

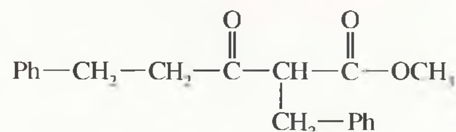
(a) propanoato de metilo + $NaOCH_3$

(b) fenilacetato de etilo + $NaOCH_2CH_3$

(c) 

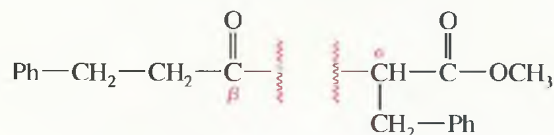
PROBLEMA RESUELTO 22.5

Indique qué éster experimentará condensación de Claisen para dar lugar al siguiente β-cetoéster.

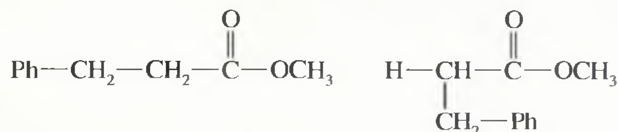


SOLUCIÓN

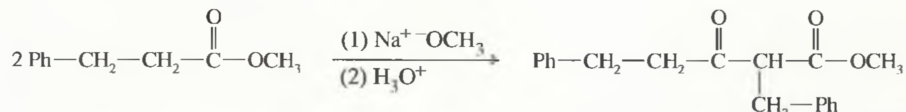
Primero se ha de romper la estructura por el enlace α,β (posición α,β respecto al grupo carbonilo del éster). Éste es el enlace que se forma en la condensación de Claisen.



A continuación se reemplaza el protón en α perdido y el grupo alcóxido que se perdió desde el grupo carbonilo. Se obtienen así dos moléculas de 3-fenilpropionato de metilo.



Ahora se puede representar la reacción. El metóxido de sodio se utiliza como base ya que los reactivos son ésteres de metilo.



SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

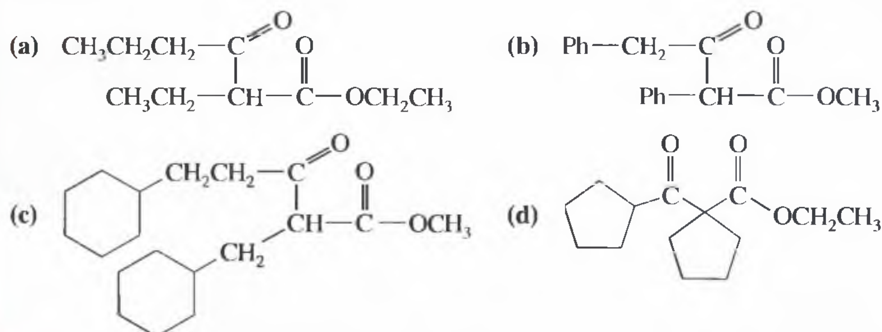
La condensación de Claisen se produce mediante una sustitución nucleofílica en el grupo acilo, donde formas diferentes del éster actúan de nucleófilo (el enolato) y de electrófilo (el grupo carbonilo del éster).

PROBLEMA 22.37

Proponga un mecanismo para la autocondensación del 3-fenilpropionato de metilo catalizada por metóxido de sodio.

PROBLEMA 22.38

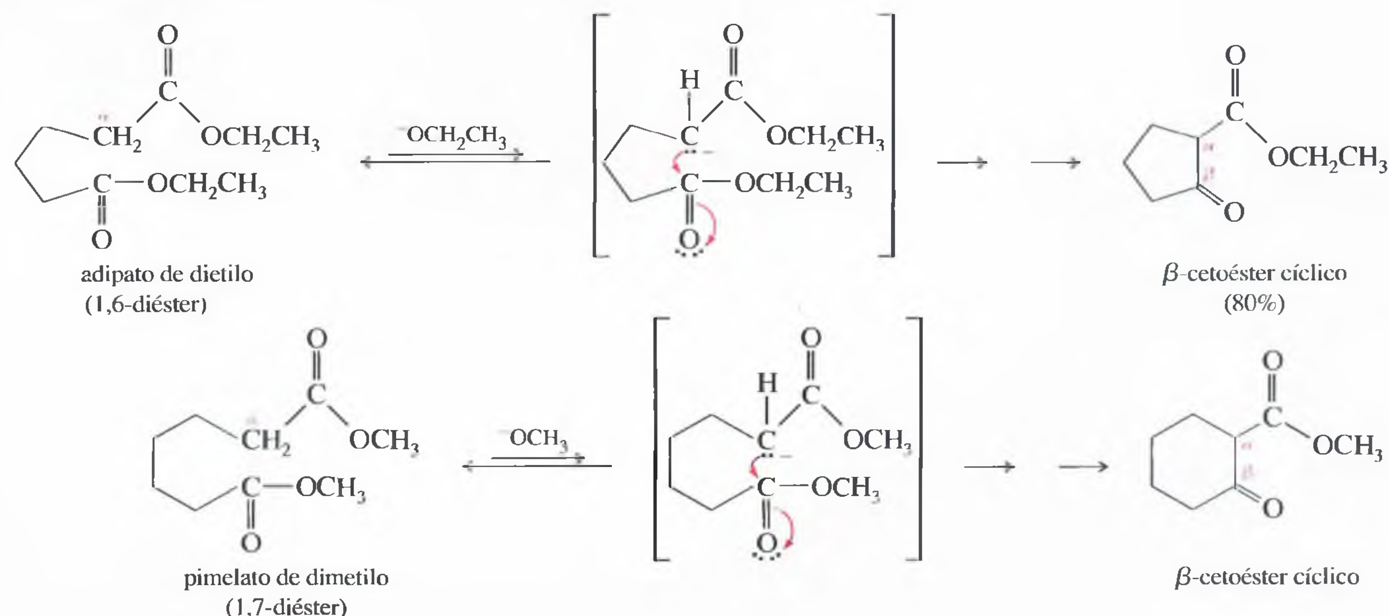
Explique qué ésteres experimentarán condensación de Claisen para dar lugar a los β-cetoésteres siguientes:



22.13 La condensación de Dieckmann: un tipo de ciclación de Claisen

Una condensación de Claisen interna de un diéster da lugar a la formación de un anillo. A esta ciclación interna de Claisen se le denomina **condensación de Dieckmann** o **ciclación de Dieckmann**. Los anillos de cinco y seis miembros se forman fácilmente mediante condensaciones de Dieckmann. Los anillos que tienen más de seis carbonos o menos de cinco es difícil que se formen por este método.

En los siguientes ejemplos de condensación de Dieckmann se puede observar cómo un 1,6-diéster da lugar a un anillo de cinco miembros y un 1,7-diéster da lugar a un anillo de seis miembros.

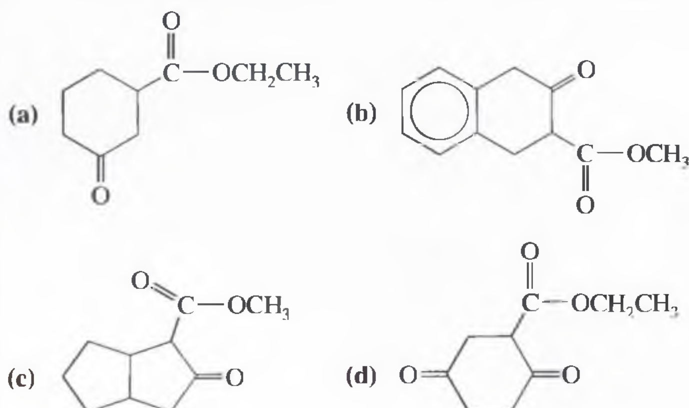


PROBLEMA 22.39

Proponga mecanismos para las dos condensaciones de Dieckmann anteriores.

PROBLEMA 22.40

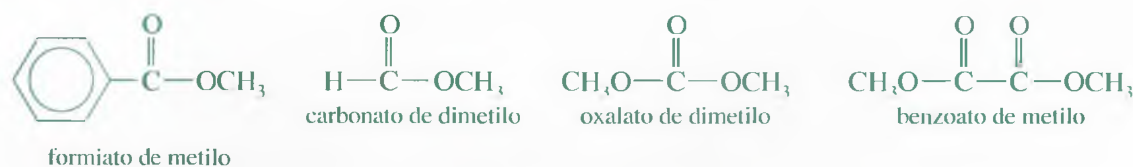
Alguno de los cetoésteres siguientes se puede formar a partir de condensaciones de Dieckmann, pero otros no. Determine en qué casos son posibles y represente los diésteres de partida.



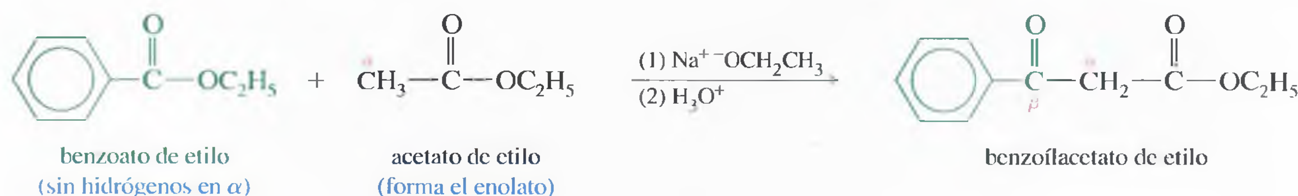
(*Sugerencia:* considere la posibilidad de utilizar un grupo protector.)

22.14 Condensaciones de Claisen cruzadas

Las condensaciones de Claisen se pueden producir entre ésteres diferentes, particularmente cuando sólo uno de los ésteres tiene los hidrógenos en α que se necesitan para formar el enolato. En una **condensación de Claisen cruzada**, un éster sin hidrógenos en α sirve como componente electrofílico. Algunos ésteres útiles sin hidrógenos en α son el benzoato, formiato, carbonato y oxalato.



Para llevar a cabo una condensación de Claisen cruzada primero se añade el éster sin hidrógenos en α a una solución básica de alcóxido. El éster sin hidrógenos en α se añade lentamente a la solución, donde forma un enolato y condensa. La condensación del acetato de etilo con benzoato de etilo es un ejemplo de una condensación de Claisen cruzada.



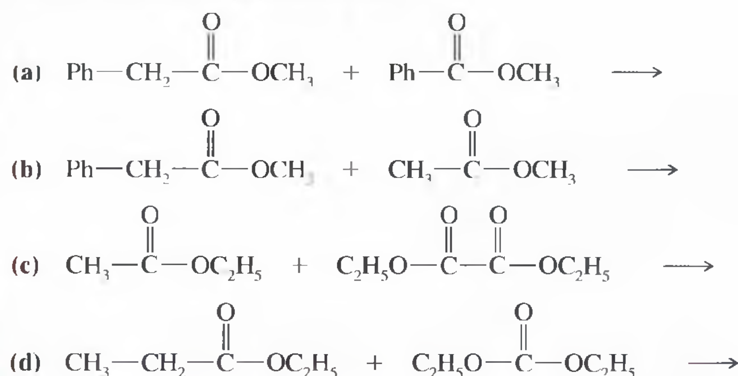
Los ácidos grasos se sintetizan en el organismo mediante una serie de reacciones de Claisen catalizadas por un enzima denominado sintetasa de ácido graso. El enzima utiliza los tioésteres del malonato y acetato como materiales de partida (*véase* p. 1038).

PROBLEMA 22.41

Proponga un mecanismo para la condensación de Claisen cruzada entre el acetato de etilo y el benzoato de etilo.

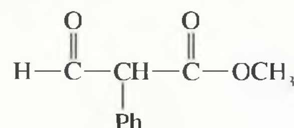
PROBLEMA 22.42

Prediga qué productos se obtendrán a partir de la condensación de Claisen cruzada de los siguientes pares de ésteres. Indique qué combinaciones son poco adecuadas para que se produzca una condensación de Claisen cruzada.



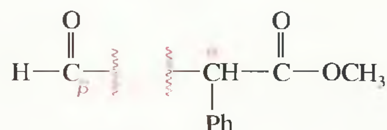
PROBLEMA RESUELTO 22.6

Explique cómo se podría utilizar una condensación de Claisen cruzada para preparar:

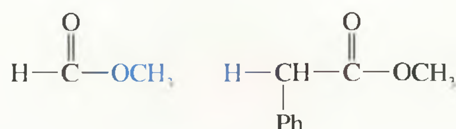


SOLUCIÓN

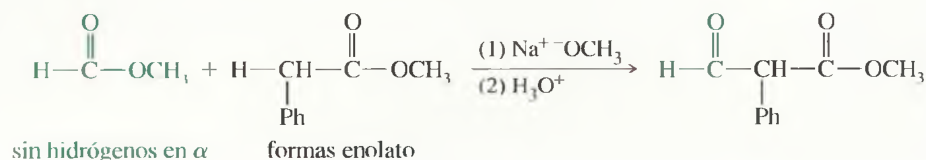
Se ha de romper el enlace α,β de este β-cetoéster, ya que es el enlace que se forma en la condensación de Claisen.



A continuación se adiciona el grupo alcóxido al carbonilo y se reemplaza el protón del carbono en α.

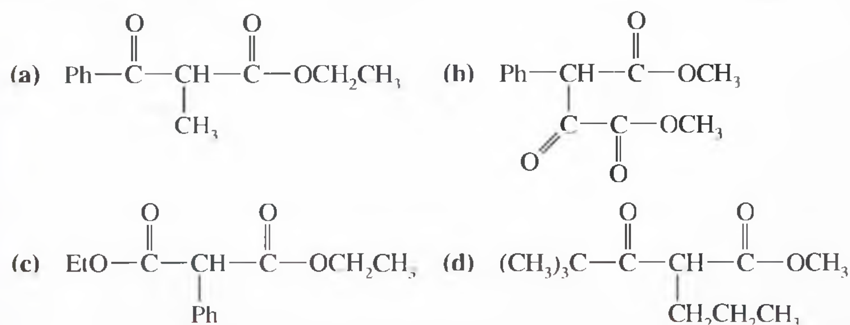


Se escribe la reacción, de forma que uno de los componentes tenga hidrógenos en posición α y el otro no.

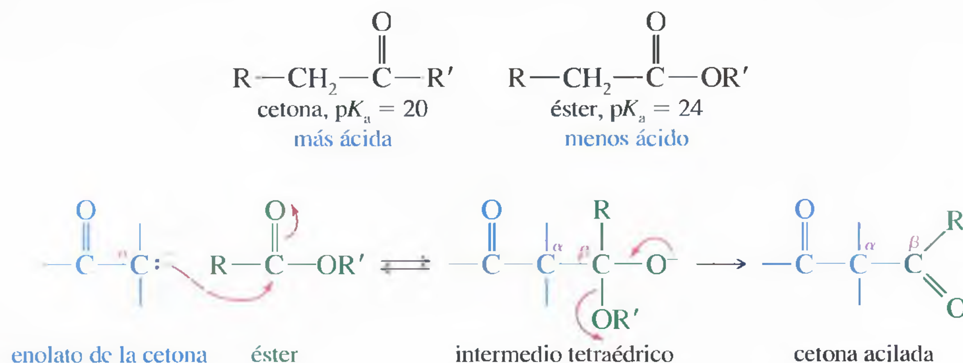


PROBLEMA 22.43

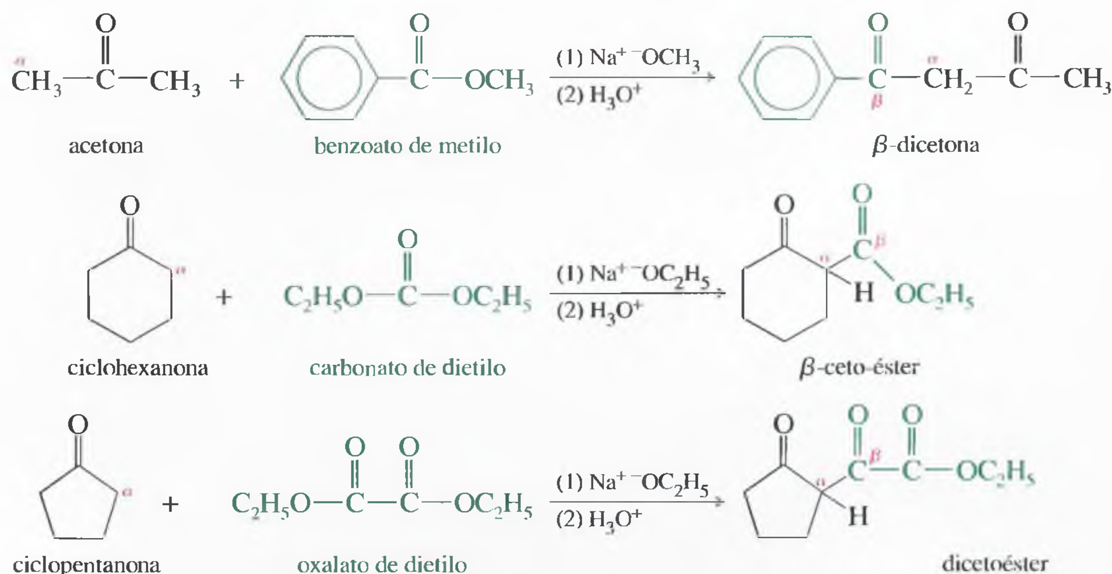
Explique cómo se pueden utilizar condensaciones de Claisen cruzadas para preparar los siguientes ésteres.



También son posibles las condensaciones de Claisen cruzadas entre cetonas y ésteres. Las cetonas son más ácidas que los ésteres, por lo que es más probable que se desprotonen y sirvan como enolato en la condensación. El enolato de la cetona ataca al éster, que experimenta una sustitución nucleofílica en el grupo acilo y, por lo tanto, acila a la cetona.



La condensación se produce mejor cuando el éster no tiene hidrógenos en α, ya que no puede formar un enolato. Sin embargo, debido a la diferencia de acidez, la reacción entre cetonas y ésteres normalmente se suele producir incluso aunque los dos tengan hidrógenos en posición α. Los siguientes ejemplos muestran algunas condensaciones de Claisen cruzadas entre cetonas y ésteres. Se puede observar la variedad de compuestos difuncionalizados y trifuncionalizados que se pueden obtener utilizando los ésteres adecuados.

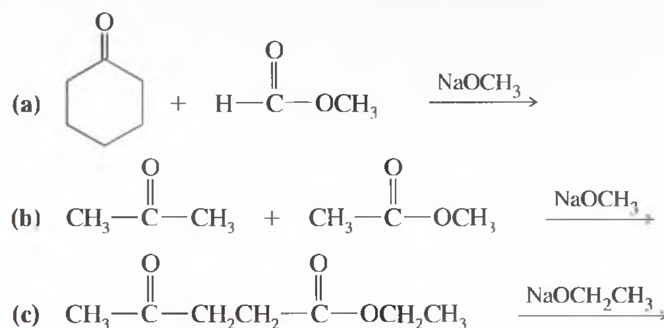


SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Las condensaciones de Claisen y de Claisen cruzadas son herramientas sintéticas importantes y ejemplos mecanísticos interesantes. Se ha de practicar y predecir las estructuras de los productos así como representar los mecanismos hasta que se adquiera seguridad.

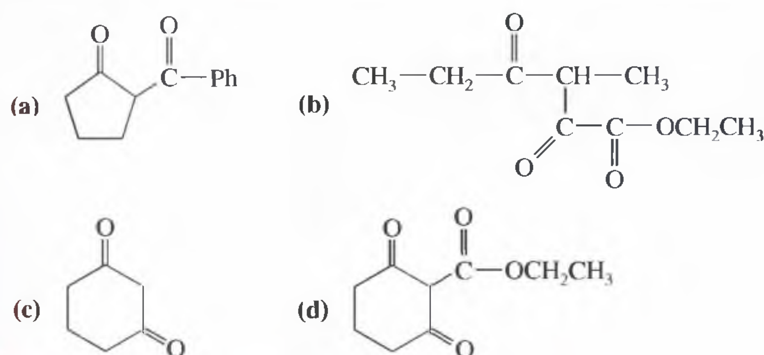
PROBLEMA 22.44

Prediga los productos mayoritarios de las siguientes condensaciones de Claisen cruzadas:



PROBLEMA 22.45

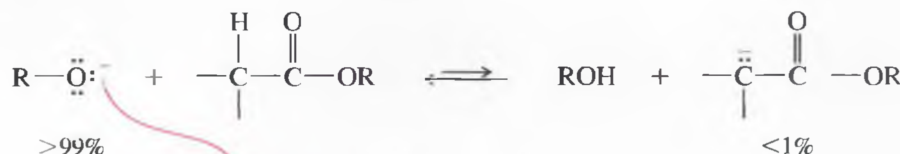
Explique cómo se podrían realizar condensaciones de Claisen para obtener los siguientes productos:



22.15 Síntesis empleando compuestos β-dicarbonílicos

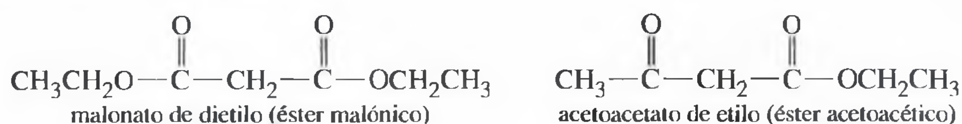
Muchas reacciones de alquilación y acilación son más efectivas si se utilizan aniones de compuestos β-dicarbonílicos que se puedan desprotonar por completo y transformar en sus iones enolato utilizando bases comunes como el ión metóxido y el etóxido. La *síntesis del éster malónico* y del *éster acetoacético* se basan en el incremento de acidez de los protones en α del éster malónico y del éster acetoacético para llevar a cabo alquilaciones y acilaciones que son difíciles o imposibles con ésteres sencillos. Se ha visto que la mayoría de las condensaciones de ésteres utilizan alcóxidos para formar iones enolato. Con ésteres sencillos, sólo se forma una pequeña cantidad de enolato y el equilibrio favorece al

alcóxido y al éster. El alcóxido con frecuencia interfiere con la reacción deseada. Por ejemplo, si se quiere utilizar un haluro de alquilo para alquilar a un enolato, el ión alcóxido de la solución atacará el haluro de alquilo y formará un éter.





Por el contrario, los compuestos β-dicarbonílicos, como el éster malónico y el éster acetoacético, son más ácidos que los alcoholes. Los alcóxidos alcalinos los desprotonan completamente, y los enolatos que se forman se alquilan y acilan fácilmente. Al final de la síntesis, se puede eliminar uno de los grupos carbonilo por descarboxilación, formándose un compuesto que es difícil o imposible de obtener mediante la alquilación o acilación directa de un éster sencillo.



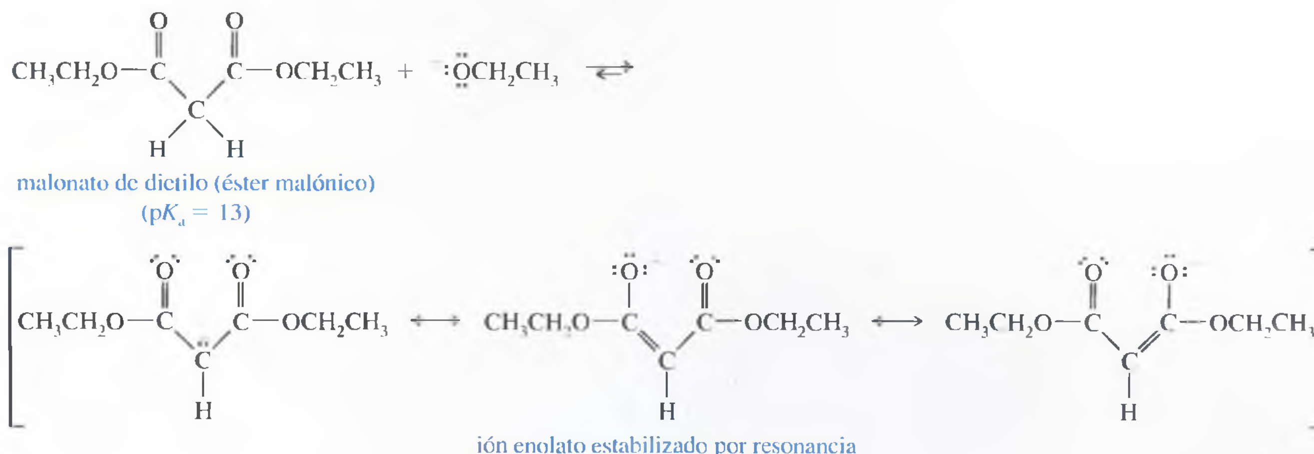
Primero se han de comparar las ventajas de la acidez de los compuestos β-dicarbonílicos y, a continuación, se pensará en cómo utilizar estos compuestos en la síntesis.

Acidez de los compuestos β-dicarbonílicos En la Tabla 22.1 se compara la acidez de algunos compuestos carbonílicos con la acidez de los alcoholes y del agua. Se puede

TABLA 22.1 Acidez de compuestos carbonílicos

Ácido conjugado	Base conjugada	pK_a
Bases más utilizadas		
$H-O-H$ agua	^-OH	15.7
CH_3O-H metanol	CH_3O^-	15.5
CH_3CH_2O-H etanol	$CH_3CH_2O^-$	15.9
Cetonas y ésteres sencillos		
$CH_3-C(=O)-CH_3$ acetona	$^-:CH_2-C(=O)-CH_3$	20
$CH_3-C(=O)-OCH_2CH_3$ acetato de etilo	$^-:CH_2-C(=O)-OCH_2CH_3$	24
Compuestos β-dicarbonílicos		
$CH_3CH_2O-C(=O)-CH_2-C(=O)-OCH_2CH_3$ malonato de dietilo (éster malónico)	$CH_3CH_2O-C(=O)-\ddot{C}H^--C(=O)-OCH_2CH_3$	13
$CH_3-C(=O)-CH_2-C(=O)-OCH_2CH_3$ acetoacetato de etilo (éster acetoacético)	$CH_3-C(=O)-\ddot{C}H^--C(=O)-OCH_2CH_3$	11

observar un gran incremento en la acidez de los compuestos con dos grupos carbonilo en posición beta uno respecto al otro. Los protones en α de los compuestos β-dicarbonílicos son más ácidos que los protones del grupo hidroxilo del agua y de los alcoholes. Este aumento de acidez se debe a la mayor estabilidad del ión enolato. La carga negativa está deslocalizada hacia los dos grupos carbonilo en lugar de estar deslocalizada en un solo grupo, como muestran las formas de resonancia del ión enolato del malonato de dietilo (también denominado *éster malónico*).



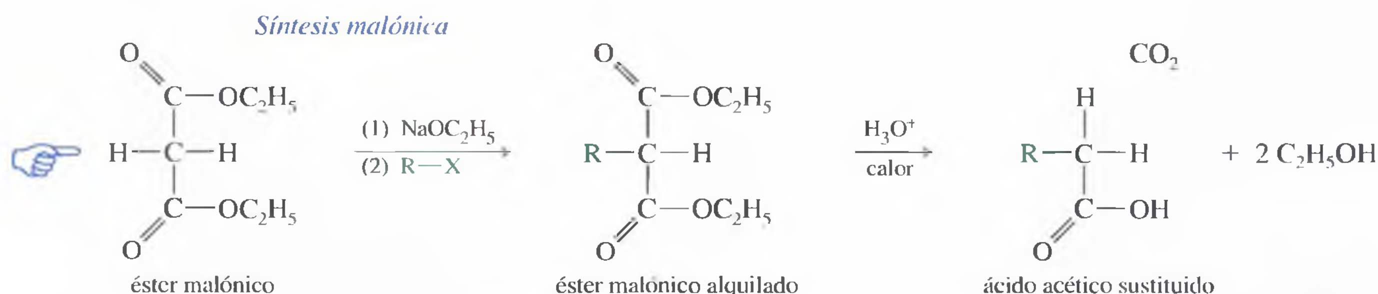
PROBLEMA 22.46

Represente las formas de resonancia de los iones enolato que se forman cuando se tratan los compuestos siguientes con una base fuerte:

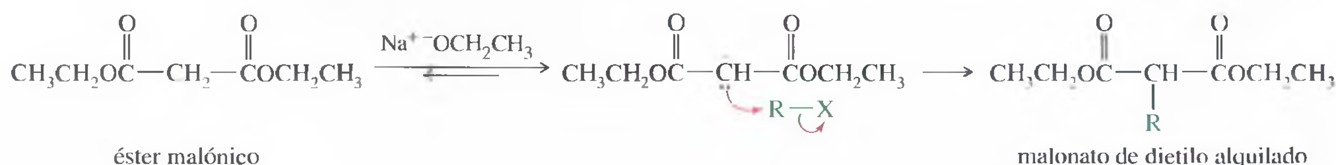
(a) acetoacetato de etilo **(b)** 2,4-pentanodiona
(c) α-cianoacetato de etilo **(d)** nitroacetona

22.16 La síntesis malónica

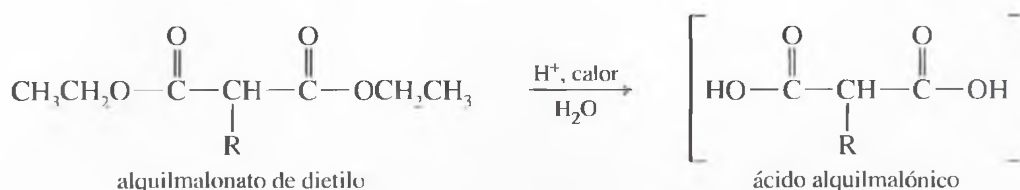
En la **síntesis malónica** se obtienen derivados sustituidos del ácido acético. El éster malónico (malonato de dietilo) se alquila o acila en el carbono que está en posición α respecto a los dos grupos carbonilo, y el derivado resultante se hidroliza y sufre una descarboxilación ulterior.



El etóxido de sodio desprotona completamente al éster malónico. El ión enolato resultante es alquilado por un haluro de alquilo no impedido, un tosilato, o por otro reactivo electrofílico. Este paso es un desplazamiento S_N2, por lo que requiere un buen sustrato S_N2.

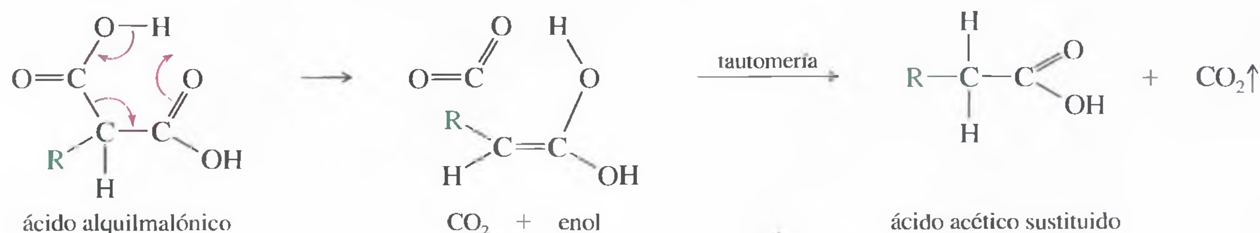


La hidrólisis del malonato de dietilo alquilado (éster alquilmalónico de dietilo) da lugar a un derivado del ácido malónico.



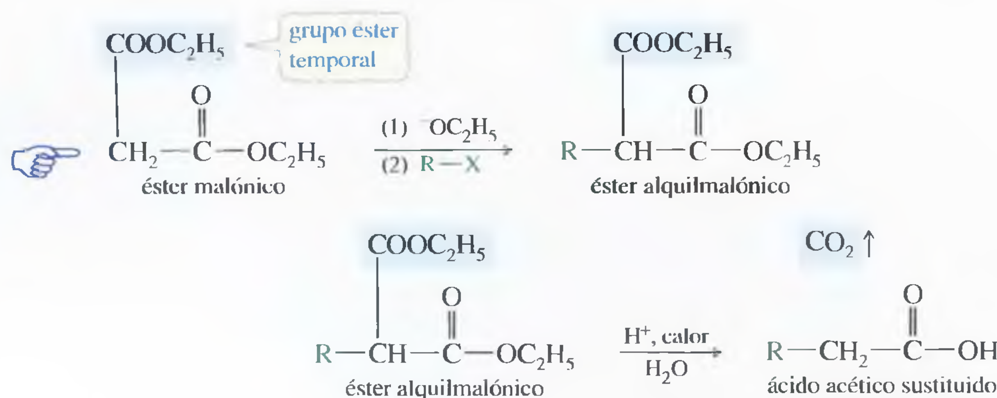
alquilmalonato de dietilo
ácido alquilmalónico

Cualquier ácido carboxílico con un grupo carbonilo en posición β tiene tendencia a descarboxilarse. A la temperatura de la hidrólisis, el ácido alquilmalónico pierde CO_2 para dar lugar a un derivado sustituido del ácido acético. La descarboxilación se produce a través de un estado de transición cíclico, dando inicialmente un enol que rápidamente se tautomeriza para dar lugar al producto.

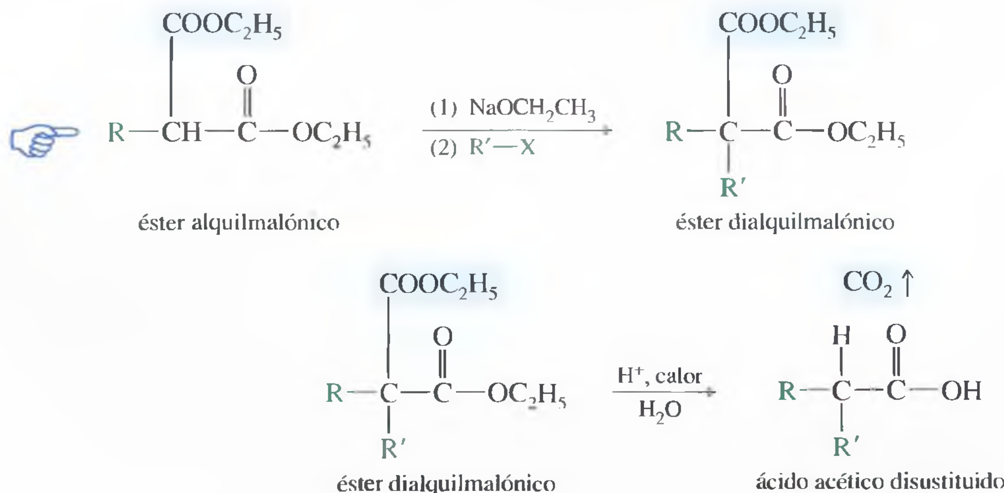


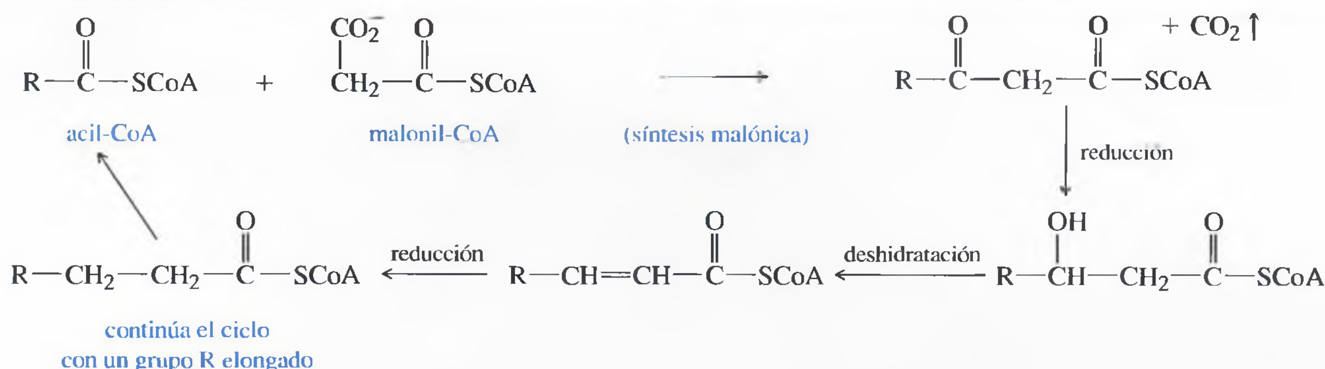
ácido alquilmalónico
CO_2 + enol
ácido acético sustituido

El producto de la síntesis malónica es un ácido acético sustituido, siendo el sustituyente el grupo que se utiliza para alquilar el éster malónico. De hecho, el segundo grupo carbonilo es temporal, haciendo que el éster se desprotone y alquile fácilmente. La hidrólisis con descarboxilación elimina el grupo carbonilo temporal, dando lugar al ácido acético sustituido.



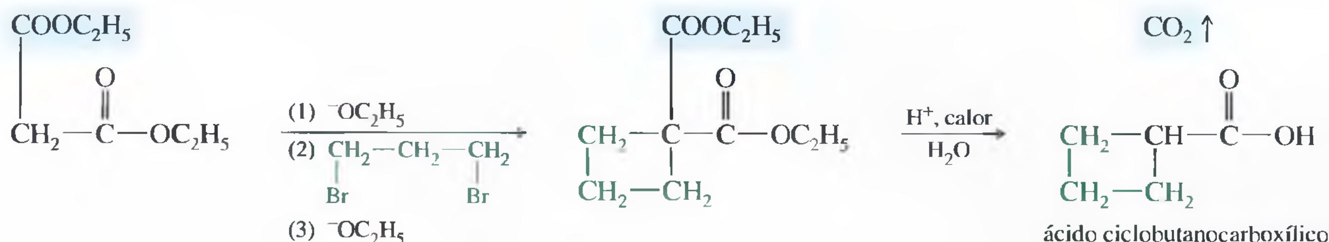
El éster alquilmalónico tiene un segundo protón ácido que se puede eliminar mediante una base. La eliminación de este protón y la alquilación del enolato con otro haluro de alquilo da lugar a un éster malónico dialquilado. La hidrólisis y descarboxilación da lugar a un derivado disustituido del ácido acético.





▲ **Figura 22.4**
Biosíntesis de un ácido graso. Activada en forma de tioéster del coenzima A, la cadena creciente del ácido graso (acil-CoA) acila al malonil-CoA mediante una síntesis malónica. Se añaden así dos átomos de carbono y el tercero se pierde en forma de CO_2. La reducción enzimática, deshidratación y posterior reducción da lugar a un ácido graso con dos átomos de carbono más.

La síntesis malónica es útil para obtener ácidos cicloalcanocarboxílicos, algunos de los cuales no son fáciles de obtener por ningún otro método. El anillo se forma a partir de un dihaluro, mediante una doble alquilación del éster malónico. La síntesis siguiente del ácido ciclobutanocarboxílico muestra cómo se puede obtener un anillo de cuatro miembros tensionado por alquilación del éster malónico, aunque en otros tipos de condensaciones no se formen anillos de cuatro miembros.



La síntesis malónica se podría considerar como una técnica que sólo utilizan los químicos orgánicos, sin embargo, es también el método que utilizan las células para sintetizar los ácidos grasos de cadena larga que se encuentran en las grasas, aceites, ceras y membranas celulares. En la Figura 22.4 se representan los pasos que se producen en el alargamiento de las cadenas de ácidos grasos mediante inserción secuencial de dos átomos de carbono cada vez. El resto acilo que se hace crecer (acil-CoA) está activado en forma de tioéster de CoA (estructura en la p. 989). La acilación del éster malónico añade dos de los tres átomos de carbono del ácido malónico (como malonil-CoA), perdiéndose el tercer carbono en la descarboxilación. Se forma un β-cetoéster. La reducción de la cetona, seguida de deshidratación y reducción del doble enlace, da lugar a un grupo acilo que se ha alargado en dos átomos de carbono. El ciclo se repite hasta que el ácido alcanza la longitud necesaria, *siempre con un número par de átomos de carbono.*

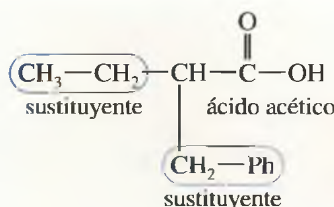
SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS
La síntesis malónica se produce a través de la alquilación del enolato, hidrólisis y descarboxilación. Para diseñar una síntesis, se ha de observar el producto y ver qué grupos se han añadido al ácido acético. Se utilizan esos grupos para alquilar el éster malónico y, a continuación, se hidroliza y descarboxila.

PROBLEMA RESUELTO 22.7

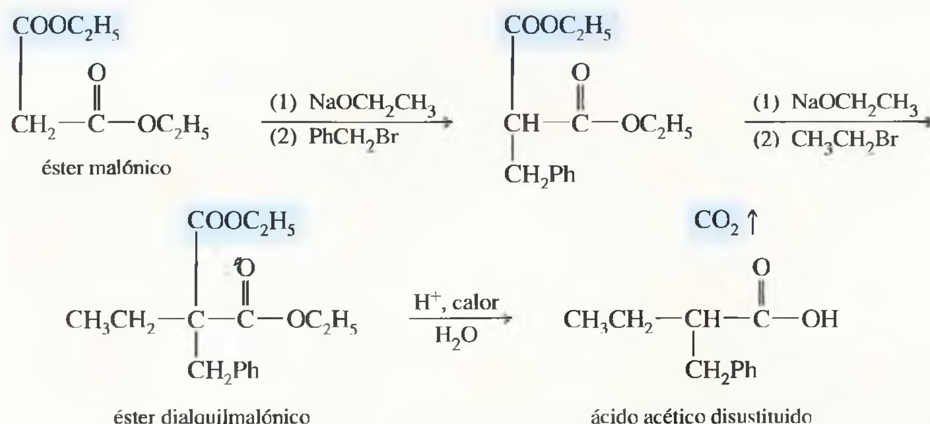
Explique cómo utilizar la síntesis malónica para preparar ácido 2-bencilbutanoico.

SOLUCIÓN

El ácido 2-bencilbutanoico es un ácido acético sustituido, cuyos sustituyentes son $Ph—CH_2—$ y $CH_3CH_2—$.



La adición de estos sustituyentes al enolato del éster malónico da lugar al producto deseado.



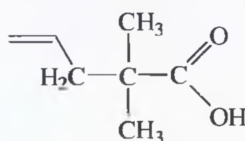
PROBLEMA 22.47

Explique cuál de los siguientes compuestos se puede obtener a partir de la síntesis malónica:

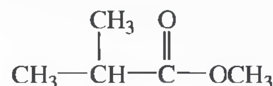
(a) ácido 3-fenilpropanoico **(b)** ácido 2-metilpropanoico
(c) ácido 4-fenilbutanoico **(d)** ácido ciclopentanocarboxílico

PROBLEMA 22.48

(a) Explique por qué el siguiente ácido acético sustituido no se puede obtener mediante síntesis malónica.



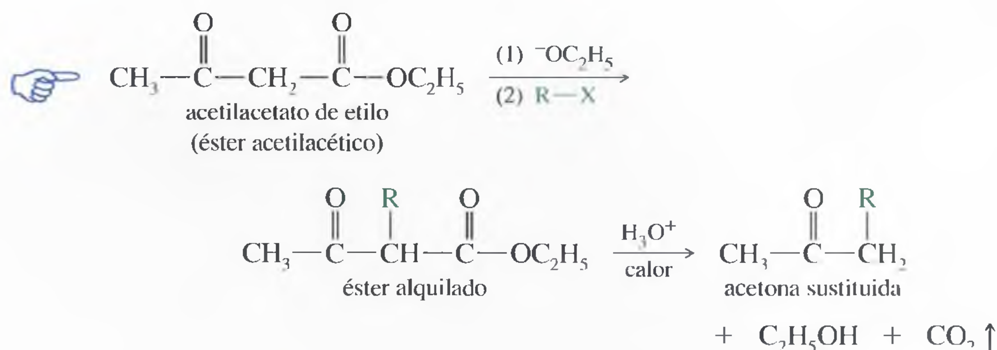
(b) En las Secciones 22.2B y 22.5 se muestra la utilización de diisopropilamiduro de litio (LDA) para desprotonar cuantitativamente una cetona. Represente la reacción ácido-base entre el LDA y el éster siguiente, y utilice valores de pK_a aproximados para decidir si en el equilibrio están favorecidos los reactivos o los productos.



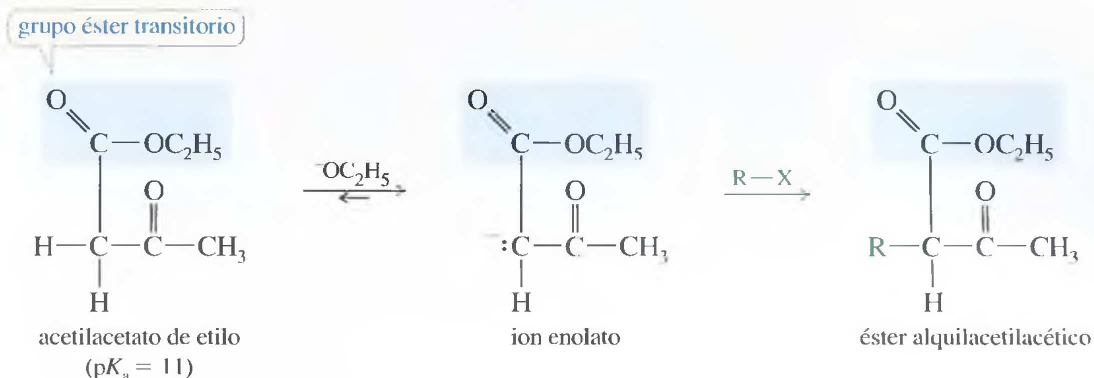
(c) Explique cómo utilizaría una alternativa a la síntesis malónica para obtener el ácido del apartado (a). Puede utilizar el éster del apartado (b) como sustancia de partida.

22.17 La síntesis acetilacética

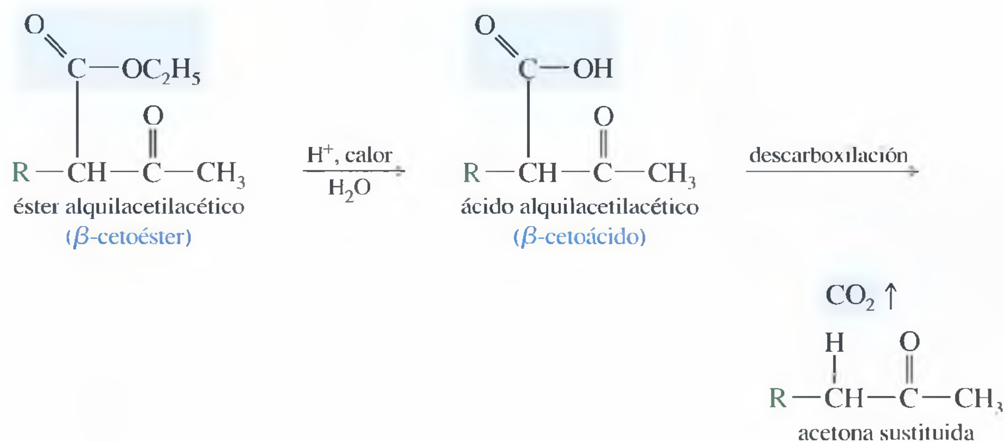
La **síntesis acetilacética** es similar a la síntesis malónica, pero los productos que se obtienen son cetonas: concretamente, derivados de la acetona. En la síntesis acetilacética, se añaden sustituyentes al acetilacetato de etilo (éster acetilacético), seguido de la hidrólisis y descarboxilación, para dar lugar a un derivado alquilado de la acetona.



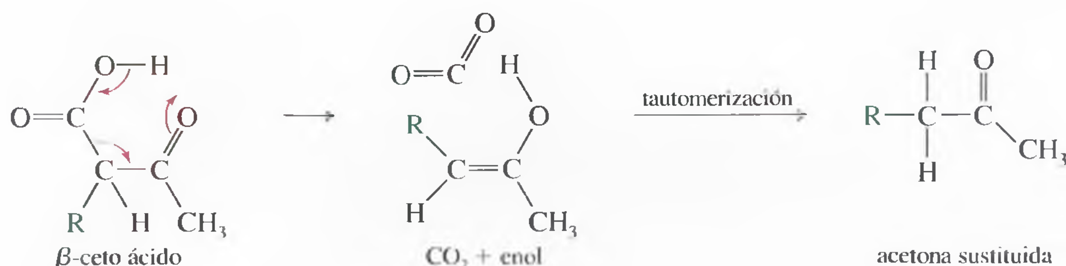
El éster acetilacético es como una molécula de acetona con un grupo éster transitorio que incrementa su acidez. El ión etóxido desprotona completamente al éster acetilacético. El enolato resultante es alquilado por un haluro de alquilo no impedido o tosilato, dando lugar a un éster alquilacetilacético. Una vez más, el agente alquilante ha de ser un buen sustrato S_N2.



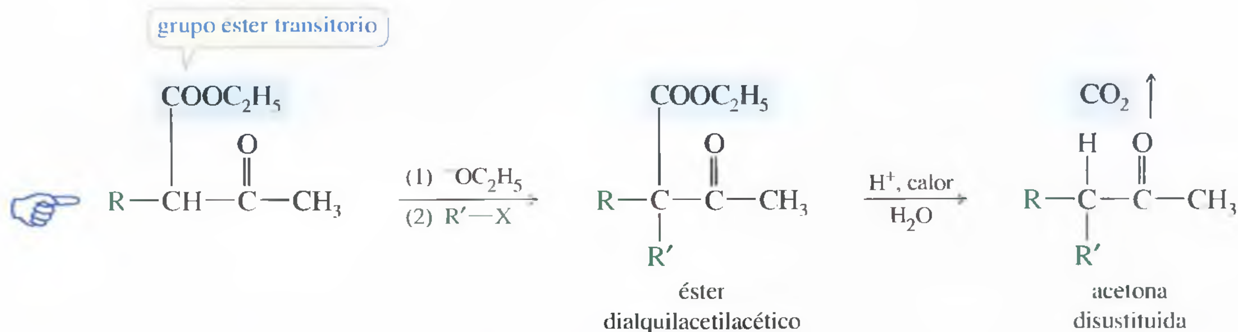
La hidrólisis ácida del éster alquilacetilacético inicialmente da lugar a un ácido alquilacetilacético. El ácido alquilacetilacético es un β-cetoácido. El grupo ceto en la posición β permite que se produzca la descarboxilación.



El β-cetoácido se descarboxila por el mismo mecanismo que el ácido alquilmalónico en la síntesis malónica. Un estado de transición cíclico de seis miembros hace que se elimine dióxido de carbono y se obtenga la forma enólica de la acetona sustituida. Esta descarboxilación generalmente se produce espontáneamente a la temperatura de la hidrólisis.



Las acetonas disustituidas se forman alquilando dos veces el éster acetilacético, antes de que se produzcan los pasos de hidrólisis y descarboxilación, según se muestra en la síntesis siguiente.

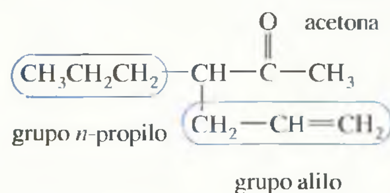


PROBLEMA RESUELTO 22.8

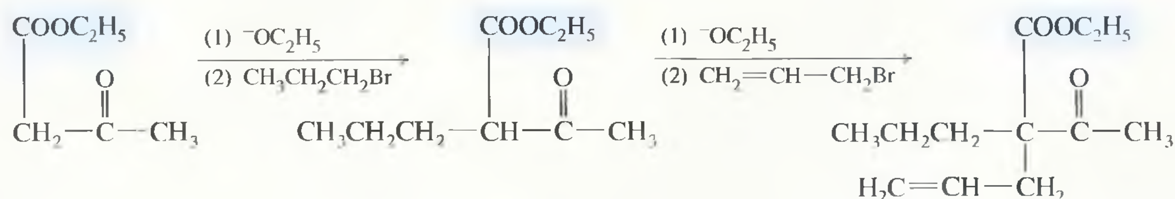
Explique cómo obtendría 3-propil-5-hexen-2-ona a partir de la síntesis acetilacética.

SOLUCIÓN

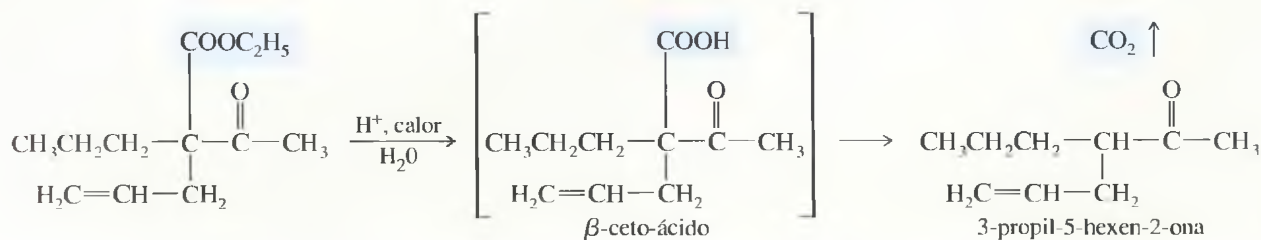
El producto que se quiere obtener es acetona con un grupo *n*-propilo y un grupo alilo como sustituyentes:



Con un haluro de *n*-propilo y un haluro de alilo como agentes alquilantes, la síntesis acetilacética debería producir 3-propil-5-hexen-2-ona. Mediante dos pasos de alquilación se produce la sustitución que se necesita:



Mediante hidrólisis y descarboxilación se obtiene la acetona disustituida.

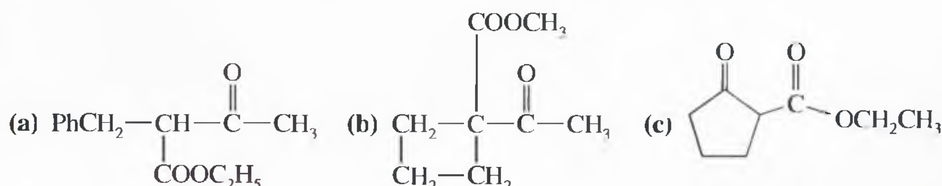


SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

La síntesis acetilacética se produce mediante la alquilación del enolato, hidrólisis y descarboxilación. Para diseñar la síntesis, se ha de observar el producto y ver qué grupos se han adicionado a la acetona. Esos grupos se utilizan para alquilar el éster acetilacético, el cual, a continuación, se hidroliza y descarboxila.

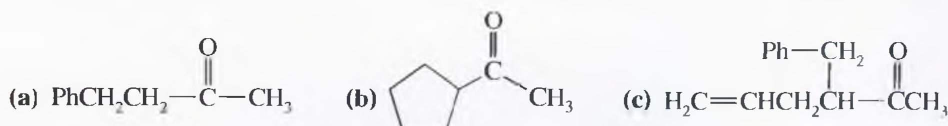
PROBLEMA 22.49

Represente las cetonas que se obtendrán a partir de la hidrólisis-descarboxilación de los siguientes β-ceto ésteres.



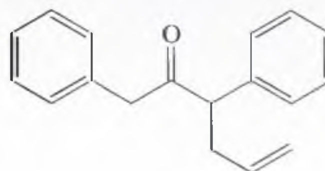
PROBLEMA 22.50

Explique cómo se podrían obtener las siguientes cetonas a partir de la síntesis acetilacética.



PROBLEMA 22.51

(a) A pesar de que el compuesto siguiente es un derivado de acetona sustituida, no se puede obtener mediante síntesis acetilacética. Explique por qué (dos razones).



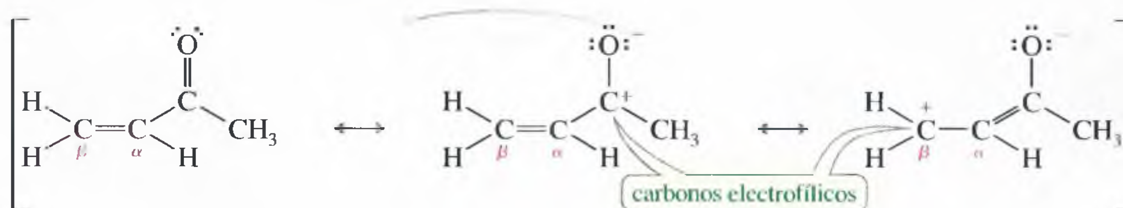
(b) La utilización de LDA para obtener iones enolato (Secciones 22.2B y 22.5) ha proporcionado alternativas a la síntesis acetilacética. Explique cómo se podría obtener el compuesto del apartado (a) a partir de 1,3-difenilacetona.

(c) Las reacciones de las enaminas (Sección 22.6) se producen en condiciones relativamente suaves y con frecuencia se obtienen excelentes rendimientos de compuestos como el que está representado en el apartado (a). Explique cómo se podría utilizar una reacción de enamina para esta síntesis a partir de 1,3-difenilacetona.

Durante la Primera Guerra Mundial se produjo acetona utilizando cepas modificadas genéticamente de bacterias del género *Clostridium*. Estas cepas producían un enzima denominado acetilacetato-descarboxilasa que acelera la descarboxilación del acetilacetato.

22.18 Adiciones conjugadas: la reacción de Michael

Los compuestos carbonílicos α,β-insaturados no suelen tener dobles enlaces electrofílicos. El carbono β es electrofílico ya que comparte la carga parcialmente positiva del carbono del grupo carbonilo mediante resonancia.

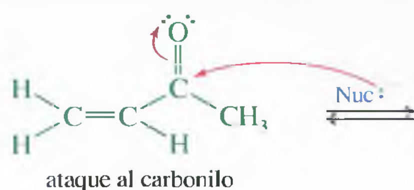


Un nucleófilo puede atacar a un compuesto carbonílico α,β-insaturado bien sobre el grupo carbonilo o en la posición β. Cuando el ataque se produce en el grupo carbonilo, la protonación del oxígeno da lugar al producto de **adición 1,2**, añadiéndose el nucleófilo y el protón a átomos adyacentes. Cuando el ataque se produce en la posición β, el átomo de oxígeno es el cuarto si se comienza a contar a partir del nucleófilo, y a la adición se la denomina **adición 1,4**. El resultado de la adición 1,4 es la adición del nucleófilo y un átomo

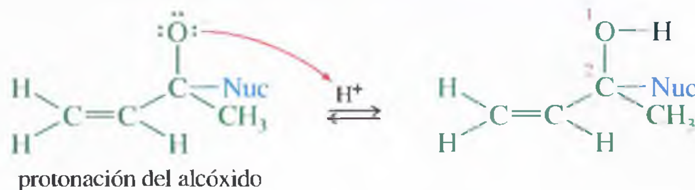
MECANISMO CLAVE Adiciones 1,2 y 1,4

Adición 1,2

Paso 1: adición del nucleófilo al grupo C=O. *Paso 2:* protonación.



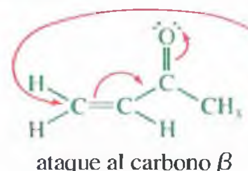
ataque al carbonilo



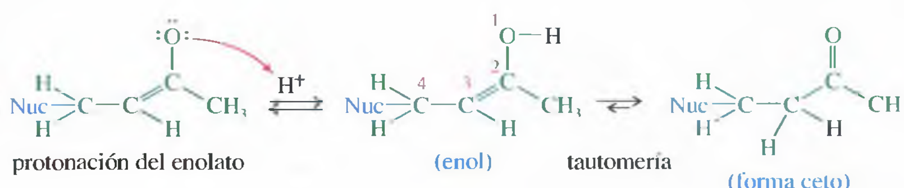
protonación del alcóxido

Adición 1,4 (adición de Michael)

Paso 1: adición conjugada del nucleófilo. *Paso 2:* protonación.



ataque al carbono β



protonación del enolato

(enol) tautomería (forma ceto)

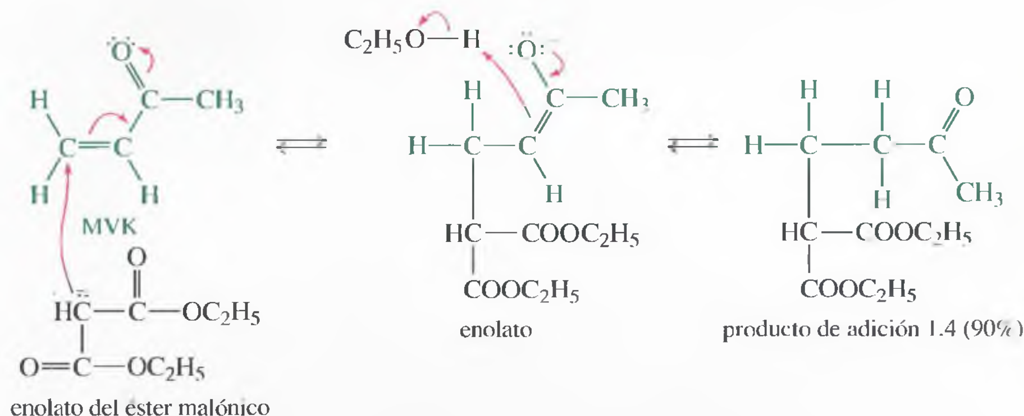
de hidrógeno al doble enlace conjugado con el grupo carbonilo; por este motivo, a la adición 1,4 con frecuencia se la denomina **adición conjugada**.

La adición de un ión enolato estabilizado al doble enlace de un compuesto carbonílico α,β-insaturado se denomina **adición de Michael**. El electrófilo (compuesto carbonílico α,β-insaturado) acepta un par de electrones y se le denomina **aceptor de Michael**. El nucleófilo atacante dona un par de electrones, por lo que se le denomina **donante de Michael**. Hay una amplia variedad de compuestos que pueden servir como donantes y aceptores de Michael; en la Tabla 22.2 se incluyen algunos de los más frecuentes. Los donantes más frecuentes son iones enolato que están estabilizados por dos grupos sustractores de electrones fuertes, como los grupos carbonilo, ciano o nitro. Estos enolatos se forman cuantitativamente a partir de bases comunes, sin la necesidad de utilizar bases extra que puedan atacar al aceptor de Michael. Los aceptores más frecuentes contienen un doble enlace conjugado con un grupo carbonilo, ciano o nitro.

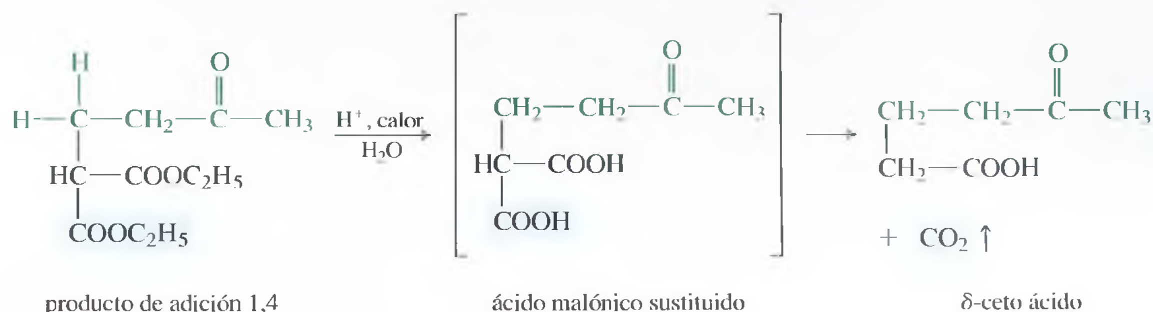
TABLA 22.2 Donantes y aceptores de Michael más frecuentes

Donantes de Michael		Aceptores de Michael	
$R-C(=O)-\ddot{C}H-C(=O)-R'$	β-dicetona	$H_2C=CH-C(=O)-H$	aldehído conjugado
$R-C(=O)-\ddot{C}H-C(=O)-OR'$	β-ceto-éster	$H_2C=CH-C(=O)-R$	cetona conjugada
R_2CuLi	cuprato de dialquilo	$H_2C=CH-C(=O)-OR$	éster conjugado
$>\ddot{N}-C=C<$	enamina	$H_2C=CH-C(=O)-NH_2$	amida conjugada
$R-C(=O)-\ddot{C}H-C\equiv N$	β-ceto-nitrilo	$H_2C=CH-C\equiv N$	nitrilo conjugado
$R-C(=O)-\ddot{C}H-NO_2$	α-nitro-cetona	$H_2C=CH-NO_2$	nitroetileno

A modo de ejemplo, considérese la adición del enolato del éster malónico a la metil vinil cetona (MVC). El paso determinante es el ataque nucleofílico del enolato al carbono. El enolato resultante es fuertemente básico y se desprotona rápidamente.



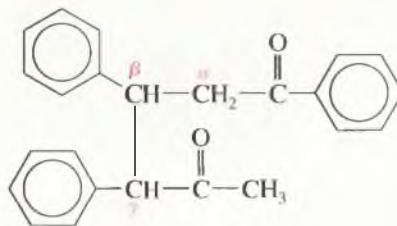
El producto de esta adición de Michael se puede tratar como cualquier otro éster malónico sustituido en la síntesis malónica. La hidrólisis y descarboxilación dan lugar al δ-ceto ácido. No es fácil imaginar otras formas de sintetizar este ceto ácido.



producto de adición 1,4 ácido malónico sustituido δ-ceto ácido

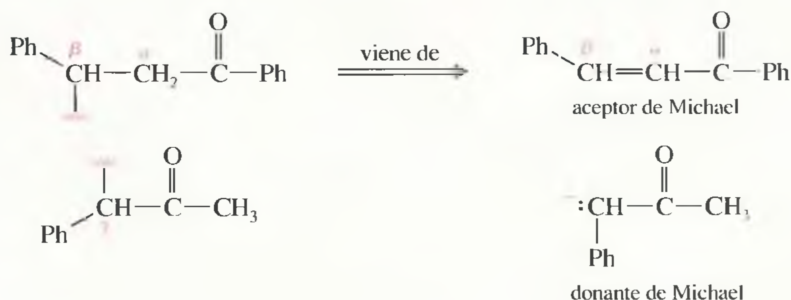
PROBLEMA RESUELTO 22.9

Explique cómo se podría sintetizar la siguiente dicetona a partir de la adición de Michael.

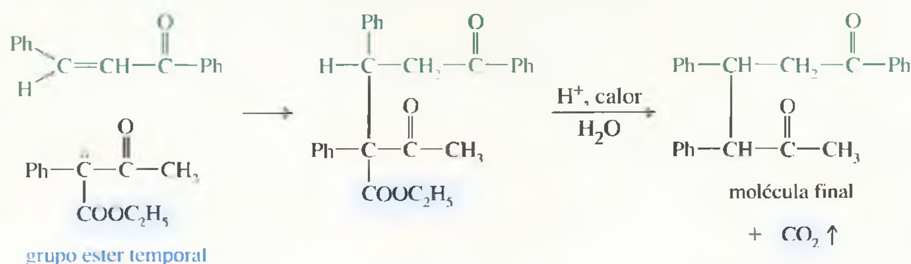


SOLUCIÓN

Mediante una adición de Michael se formaría un nuevo enlace en el carbono β del aceptor; por lo tanto, esta molécula se rompe por el enlace β:



El fragmento superior, donde se rompe el enlace β, ha de venir de una cetona conjugada y ha de haber sido el aceptor de Michael. El fragmento inferior es una cetona simple. Es improbable que esta cetona se haya utilizado sin algún grupo estabilizante adicional. Temporalmente se puede añadir un grupo éster a la cetona (dando lugar a un éster acetilacético sustituido) y utilizar la síntesis acetilacética para obtener el producto deseado.

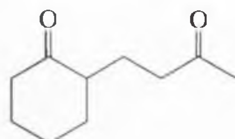


PROBLEMA 22.52

En el Problema resuelto 22.9, el producto se sintetizó a partir de una adición de Michael para formar el enlace β,γ en el grupo carbonilo superior; otra aproximación es utilizar una adición de Michael para formar el enlace β,γ respecto al otro grupo carbonilo (inferior). Explique cómo llevaría a cabo esta síntesis alternativa.

PROBLEMA 22.53

Explique cómo transformaría la ciclohexanona en la siguiente δ-dicetona. (*Sugerencia:* Reacción de Stork.)



PROBLEMA 22.54

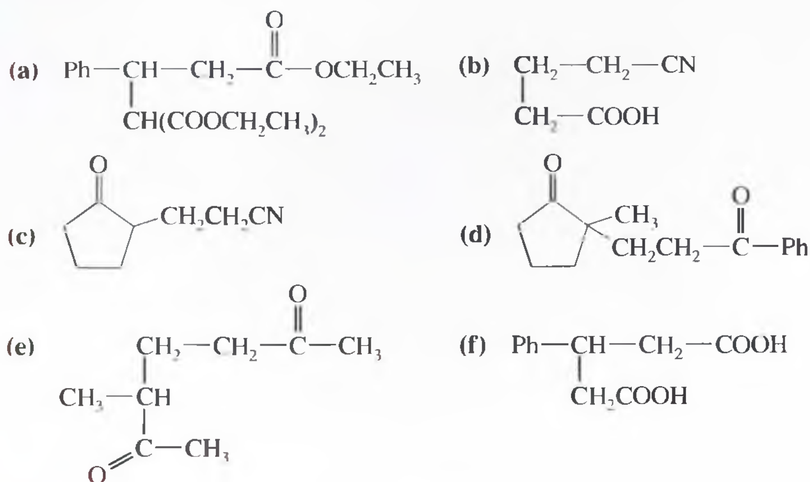
Explique cómo obtendría una δ-dicetona mediante una síntesis acetilacética.

PROBLEMA 22.55

Proponga un mecanismo para la adición conjugada de un nucleófilo (Nuc:$^-$) a acrilonitrilo (H_2C=CH—C≡N) y a nitroetileno. Represente las formas de resonancia para indicar cómo los grupos ciano y nitro activan al doble enlace respecto a la adición conjugada.

PROBLEMA 22.56

Indique cómo sintetizaría los siguientes productos a partir de donantes y aceptores de Michael adecuados.



SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Las condensaciones de Claisen generalmente dan lugar a productos 1,3-dicarbonílicos, con un carbono saturado entre dos grupos carbonilo. Las adiciones de Michael generalmente dan lugar a productos 1,5-dicarbonílicos, con tres carbonos saturados entre dos grupos carbonilo. Cuando se necesite un compuesto con tres átomos de carbono entre dos grupos carbonilo, se han de tener en cuenta las adiciones de Michael.

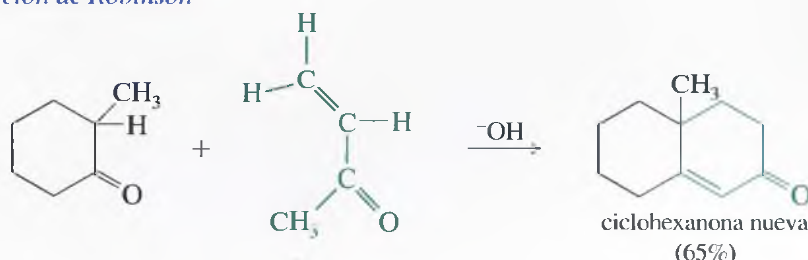
22.19 La anillación de Robinson



Sir Robert Robinson (1886-1975), químico británico, inventó la anillación de Robinson para obtener sistemas cíclicos complejos.

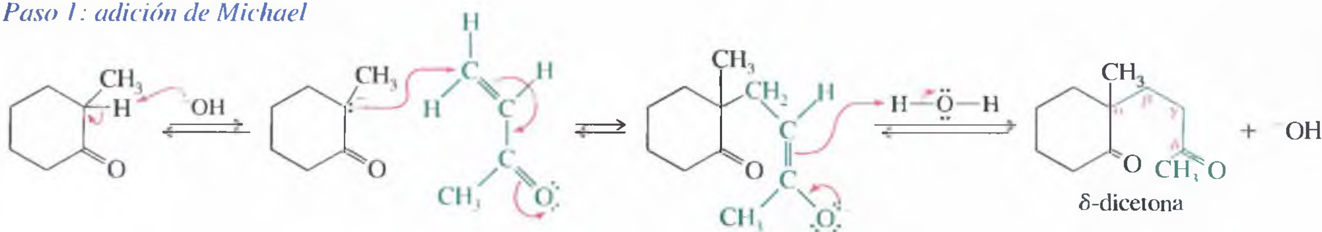
Se ha visto que la adición de Michael de un enolato de una cetona (o su enamina) a una cetona α,β-insaturada da lugar a una δ-dicetona. Si la adición conjugada se produce en condiciones fuertemente básicas o ácidas, la δ-dicetona experimenta una condensación aldólica intramolecular espontánea, generalmente con deshidratación, formando un anillo de seis miembros adicional: una ciclohexanona conjugada. A esta síntesis se la conoce como reacción de **anillación** (formación de anillo) **de Robinson**. En el ejemplo siguiente se utiliza una ciclohexanona sustituida como donante de Michael y una metil vinil cetona (MVC) como aceptor de Michael.

Anillación de Robinson



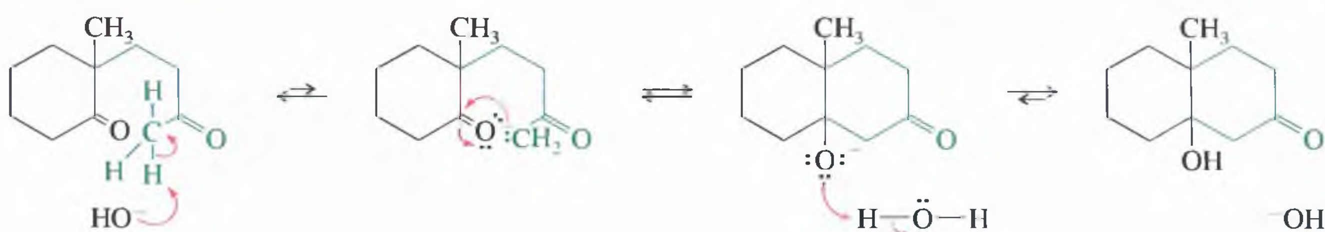
El mecanismo comienza con la adición del enolato de la ciclohexanona a la MVC, formando una δ-dicetona.

Paso 1: adición de Michael

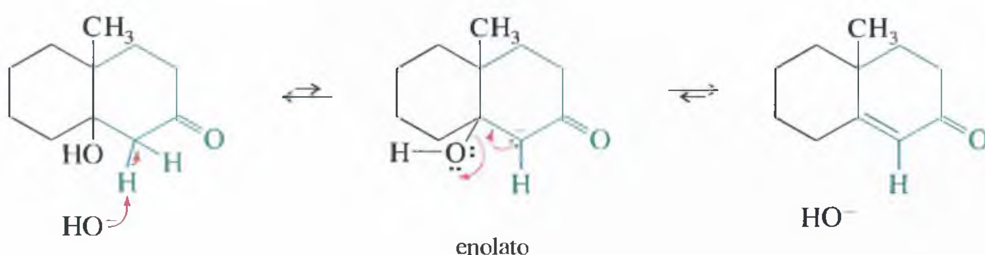


Esta δ-dicetona podría participar en diferentes condensaciones aldólicas, pero es especialmente apropiada para una de ellas: la formación de un anillo de seis miembros. Para formar un anillo de seis miembros, el enolato de la metil cetona ataca al grupo carbonilo de la ciclohexanona. El aldol se deshidrata y se obtiene una ciclohexenona.

Paso 2: aldol cíclico



Paso 3: deshidratación

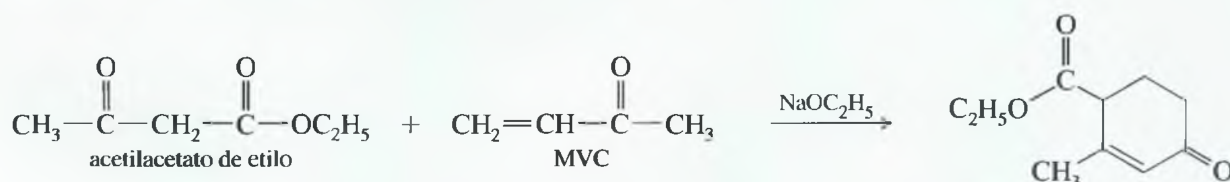


No es difícil predecir los productos de la anillación de Robinson y representar los mecanismos si se recuerda que primero se produce una adición de Michael, seguida de una condensación aldólica y deshidratación, para formar una ciclohexenona.

ESTRATEGIAS PARA RESOLVER PROBLEMAS

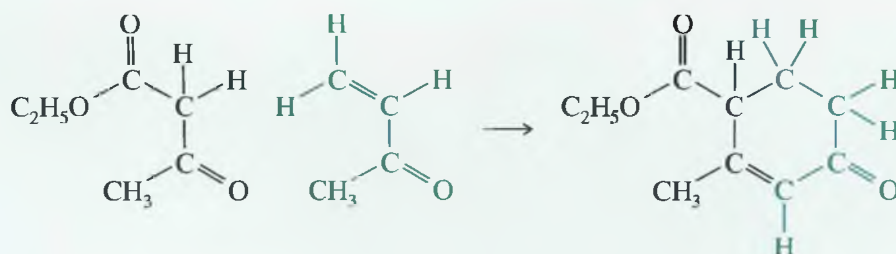
Propuesta de mecanismos de reacción

El siguiente ejemplo es un problema resuelto que tiene como finalidad resolver una reacción complicada catalizada por una base, utilizando el sistema que se propone para representar mecanismos, resumido en el Apéndice 4A. El problema propone un mecanismo para la reacción, catalizada por una base, de acetilacetato de etilo con la metil vinil cetona.

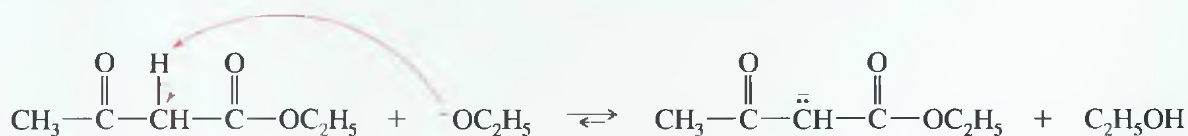


Primero se ha de determinar el tipo de mecanismo. La utilización de un catalizador básico sugiere que en la reacción ha de haber nucleófilos fuertes como intermedios. Se espera ver intermedios aniónicos (posiblemente carbaniones estabilizados), pero no electrófilos o ácidos fuertes, ni carbocationes o radicales libres.

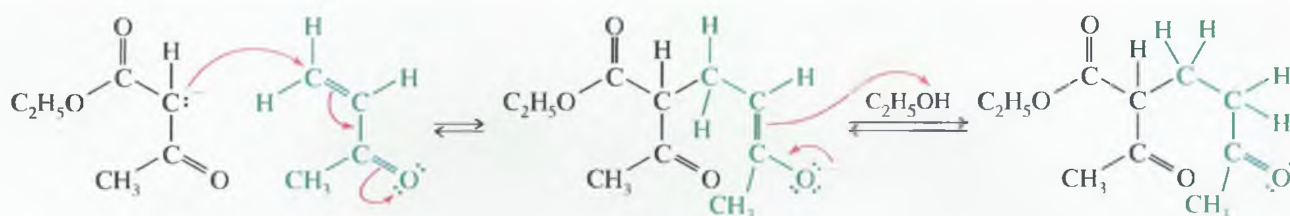
1. **Se han de tener en cuenta los esqueletos carbonados de los reactivos y productos, y decidir qué átomos de carbono de los productos derivan de átomos de carbono de los reactivos.**
   El grupo éster del producto ha de derivarse del acetilacetato de etilo. El carbono β del éster (ahora parte del doble enlace C═C) debería derivar de la cetona del acetilacetato de etilo. La estructura de la MVC ha de encontrarse en los cuatro carbonos restantes.



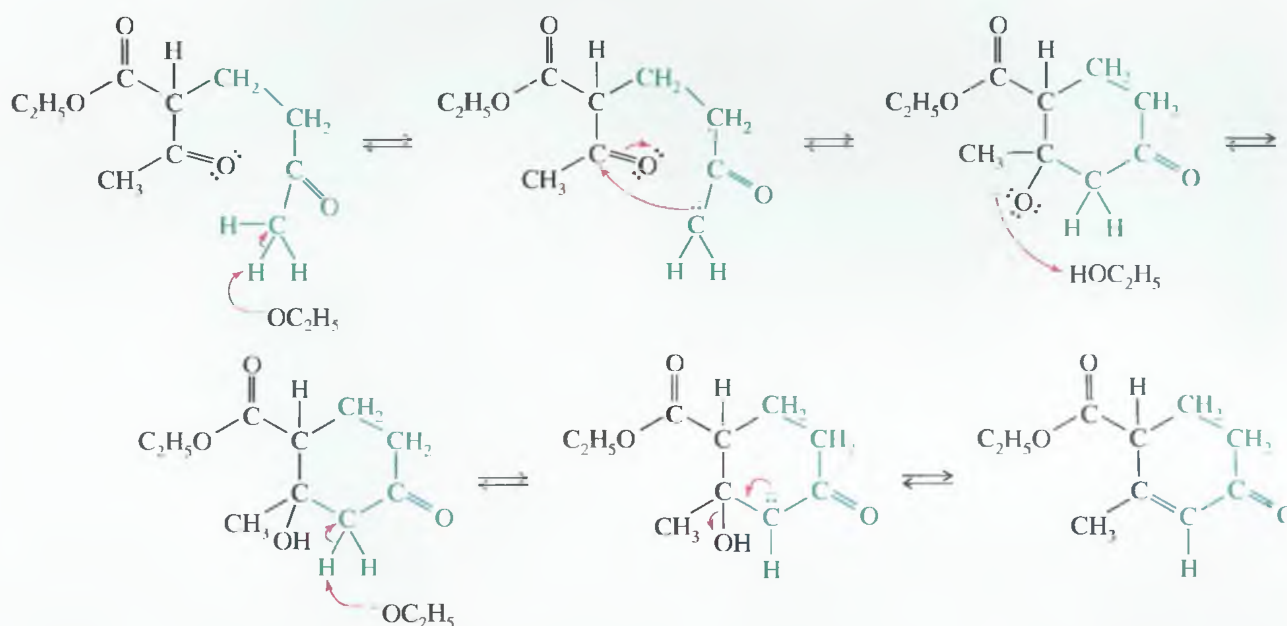
2. **Se ha de mirar si alguno de los reactivos es un nucleófilo lo suficientemente fuerte para que reaccione sin ser activado. En caso contrario, se ha de pensar en cómo transformar uno de los reactivos en un nucleófilo fuerte mediante la desprotonación o por el ataque a una parte electrofílica.**
   Ningún reactivo es un nucleófilo lo suficientemente fuerte para atacar al otro. El acetilacetato de etilo es más ácido que el etanol, por lo que el ión etóxido rápidamente abstrae un protón para dar lugar al ión enolato.



3. **Se ha de mirar cómo un nucleófilo fuerte puede atacar una parte electrofílica de otro reactivo (o, en una ciclación, otra parte de la misma molécula) para formar el enlace que se necesita en el producto. Se ha de representar el producto de esta formación de enlace.**
   El enolato del éster acetilacético podría atacar al doble enlace electrofílico (adición de Michael) o al grupo carbonilo de la MVC. Mediante una adición de Michael se forma uno de los enlaces que se necesita en el producto.



4. **Se ha de considerar cómo se puede transformar el producto del ataque nucleofílico en el producto final (si tiene el esqueleto carbonado apropiado) o reactivarse para formar otro enlace que se necesite en el producto.**
El grupo carbonilo del acetilacetato de etilo se ha de transformar en un doble enlace C═C en la posición α,β de la otra cetona. Esta transformación corresponde a una condensación aldólica con deshidratación.

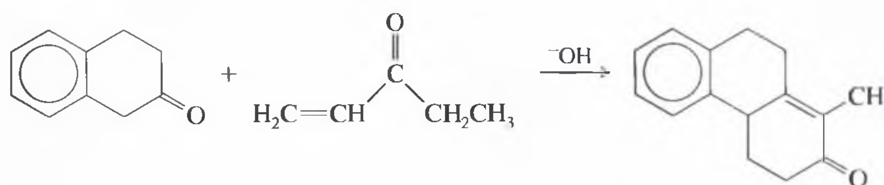


5. **Se han de representar todos los pasos utilizando flechas curvadas para indicar el movimiento de los electrones. Se ha de procurar representar un solo paso cada vez.**
El mecanismo completo se obtiene combinando las ecuaciones anteriores. Sería útil representar el mecanismo, de esta forma se repasan todos los pasos.

Con el fin de practicar los mecanismos que se han propuesto para las condensaciones en múltiples pasos, intente resolver los Problemas 22.57 y 22.58.

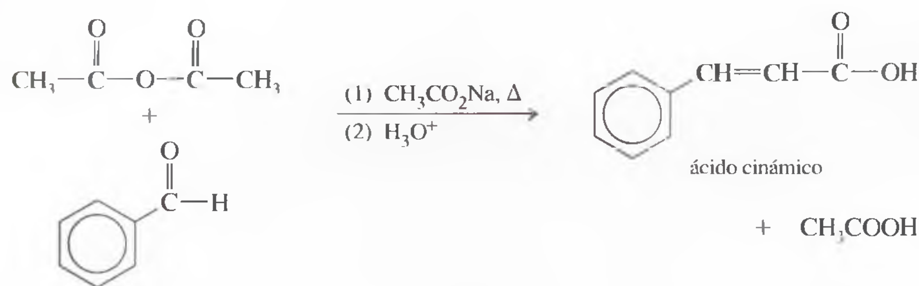
PROBLEMA 22.57

Proponga un mecanismo para la siguiente reacción:



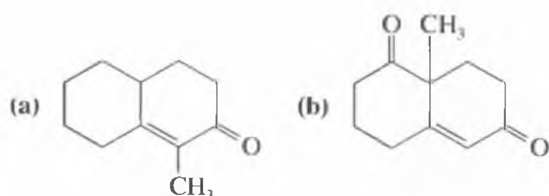
PROBLEMA 22.58

La reacción, catalizada por una base, de un aldehído (sin hidrógenos en α) con un anhídrido se denomina *condensación de Perkin*. Proponga un mecanismo para el siguiente ejemplo de condensación de Perkin (el acetato de sodio sirve como base).



PROBLEMA 22.59

Explique cómo utilizaría anillaciones de Robinson para sintetizar los siguientes compuestos. Trabaje desde delante hacia atrás (de forma retrosintética), recordando que el anillo de ciclohexenona es nuevo y que el doble enlace de la ciclohexenona se forma a partir del aldol y la deshidratación. Divida el doble enlace y, a continuación, piense qué estructuras pueden ser la donante y la aceptora de Michael.



SUGERENCIA

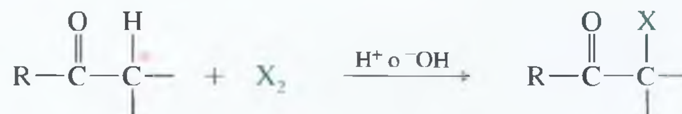
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Un producto de anillación de Robinson generalmente se puede pronosticar, ya que tiene un anillo de ciclohexenona nuevo. El mecanismo no es difícil si se recuerda que primero se produce una reacción de Michael, seguida de una condensación aldólica.

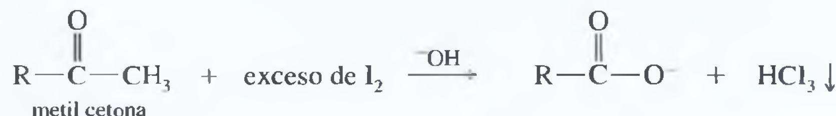
RESUMEN Adiciones y condensaciones de enolatos

Un resumen completo de adiciones y condensaciones sería largo y complicado. En este resumen se tratan las clases más importantes de condensaciones y de las reacciones relacionadas con ellas.

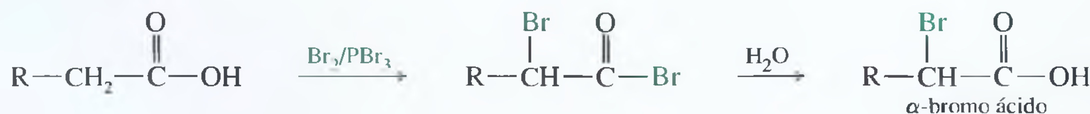
1. Halogenación a (Secciones 22.3 y 22.4)



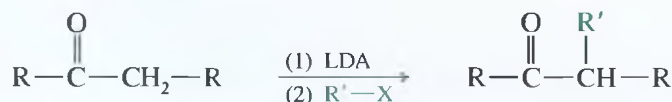
(*a*) *Reacción del yodoformo (o haloformo)*



(*b*) *Reacción de Hell-Volhard-Zelinsky (HVZ)*

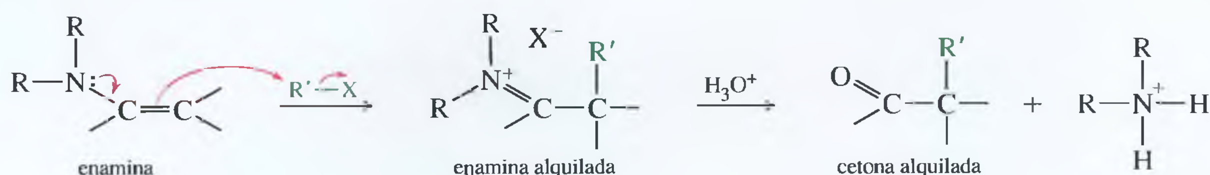


2. Alquilación de enolatos de litio (Sección 22.5)

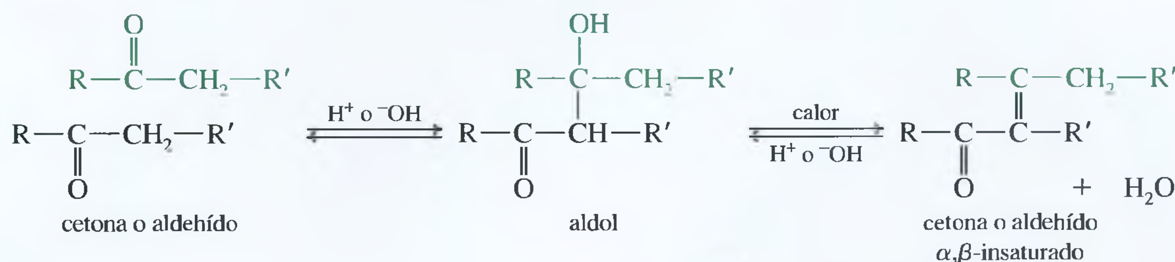


(LDA = diisopropilamiduro de litio; R′—X = haluro primario no impedido o tosilato)

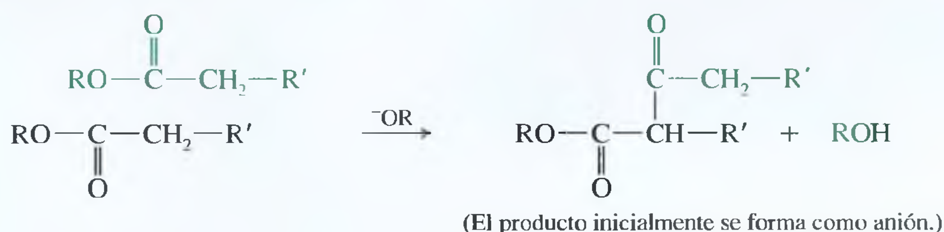
3. Alquilación de enaminas (reacción de Stork) (Sección 22.6)



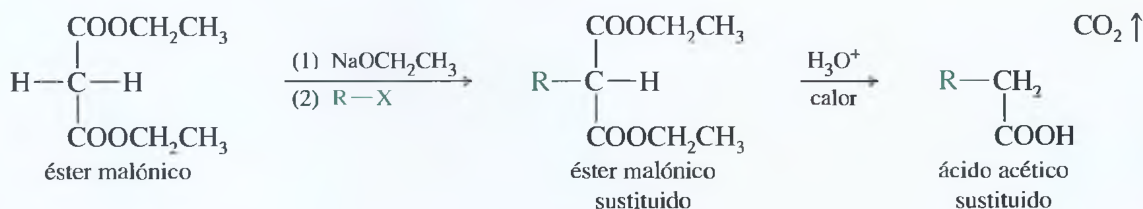
4. Condensación aldólica y deshidratación (Secciones 22.7 a 22.11)



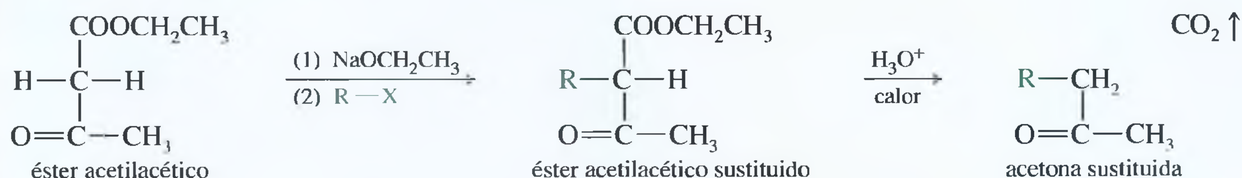
5. Condensación de Claisen (Secciones 22.12 a 22.14)
(Las ciclaciones son condensaciones de Dieckmann.)



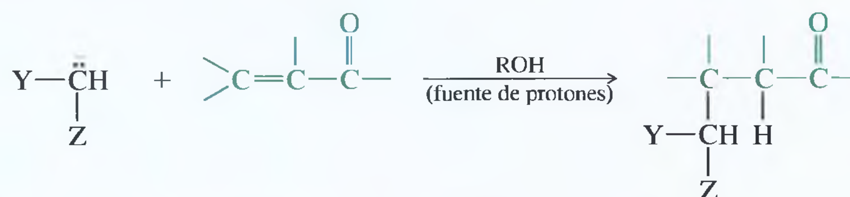
6. Síntesis malónica (Sección 22.16)



7. Síntesis acetilacética (Sección 22.17)

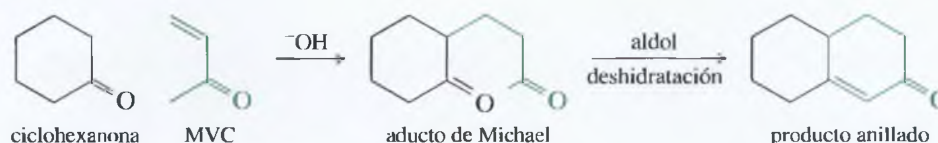


8. Adición de Michael (adición conjugada) (Secciones 22.18 y 22.19)



(Y y Z son carbonilos o grupos sustractores de electrones.)

Ejemplo: anillación de Robinson



Glosario del Capítulo 22

Adición conjugada (adición 1,4) Término que también se utiliza para designar la adición de Michael. (p. 1042)

Adición de Michael (adición conjugada) **Adición 1,4** de un nucleófilo (**donante de Michael**, generalmente es un carbanión estabilizado por resonancia) a un doble enlace conjugado como una cetona o éster α,β-insaturados (**aceptor de Michael**). (p. 1042)

Anillación de Robinson Formación de un anillo de ciclohexenona por condensación de la metil vinil cetona (MVC) o un derivado de la MVC sustituida por una cetona. La anillación de Robinson se produce mediante la adición de Michael a la MVC, seguida de una condensación aldólica con deshidratación. (p. 1046)

Átomo de carbono alfa (α) Átomo de carbono más cercano al grupo carbonilo. A los átomos de hidrógeno unidos al átomo de carbono α se les denomina hidrógenos α o **protones α**. (p. 1003)

Condensación Reacción que enlaza dos o más moléculas, con pérdida de una molécula pequeña como agua o un alcohol. (p. 1003)

Condensación aldólica Transformación, catalizada por un ácido o por una base, de dos moléculas de cetona o aldehído en una β-hidroxi-cetona o aldehído (denominado **aldol**). Las condensaciones aldólicas con frecuencia se producen con deshidratación, y se obtienen cetonas y aldehídos α,β-insaturados. (p. 1017)

Condensación aldólica cruzada: condensación aldólica entre dos cetonas o aldehídos diferentes. (p. 1021)

Condensación de Claisen Transformación, catalizada por una base, de dos moléculas de éster a un β-cetoéster. (p. 1027)

Condensación de Claisen cruzada: condensación de Claisen entre dos ésteres diferentes, o entre una cetona y un éster. (p. 1032)

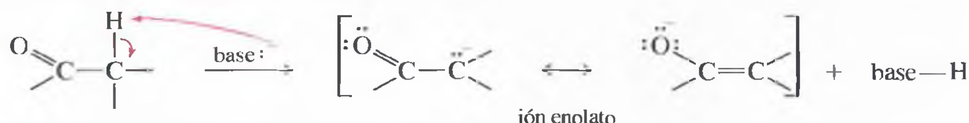
Condensación de Dieckmann (ciclación de Dieckmann) Condensación de Claisen que forma un anillo. (p. 1031)

Enamina (vinil amina) Se suele generar mediante la reacción, catalizada por un ácido, de una amina secundaria con una cetona o un aldehído. (p. 1015)

Enol Es un alcohol vinílico. Los enoles sencillos generalmente se tautomerizan a sus formas **ceto**. (p. 1004)

Hidrógeno enolizable (hidrógeno en α) Átomo de hidrógeno que se encuentra en el carbono adyacente al grupo carbonilo. Este hidrógeno se puede perder y volverse a ganar a través de la tautomería ceto-enólica, modificándose su estereoquímica en el proceso. (p. 1005)

Ión enolato Anión, estabilizado por resonancia, que se forma por la desprotonación del átomo de carbono adyacente al grupo carbonilo. (p. 1004)



Reacción de Hell-Volhard-Zelinsky (HVZ) Reacción de un ácido carboxílico con Br_2 y PBr_3 para obtener un α-bromo bromuro de acilo, que con frecuencia se hidroliza a un α-bromo ácido. (p. 1012)

Reacción de Stork Alquilación o acilación de una cetona o un aldehído utilizando su enamina derivada como nucleófilo. La hidrólisis ácida regenera la cetona o el aldehído alquilado o acilado. (p. 1016)

Reacción del haloformo Transformación de una metilcetona en un ión carboxilato y un haloformo (CHX_3) mediante el tratamiento con un halógeno y una base. En la **reacción del yodoformo** se utiliza yodo y se obtiene un precipitado de yodoformo. (p. 1009)

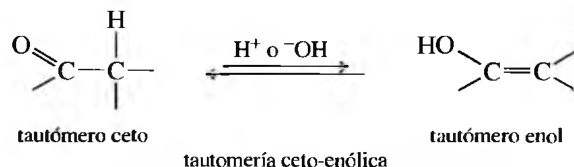
Síntesis acetilacética Alquilación o acilación del éster acetilacético (acetilacetato de etilo), seguida de hidrólisis y descarboxilación, para dar lugar a derivados sustituidos de acetona. (p. 1040)

Síntesis malónica Alquilación o acilación del éster malónico (malonato de dietilo), seguida de hidrólisis y descarboxilación, para dar lugar a ácidos acéticos sustituidos. (p. 1036)

Sustitución alfa (α) Sustitución de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono α por otro grupo. (p. 1003)

Tautomería Isomería que implica la emigración de un protón y el correspondiente movimiento de un doble enlace. Un ejemplo es la **tautomería ceto-enólica** de una cetona o un aldehído con su forma enólica. (p. 1004)

Tautómeros: isómeros que se relacionan por tautomería.



Pautas esenciales para resolver los problemas del Capítulo 22

Este capítulo es difícil ya que hay diferentes formas de condensación. Se debería intentar *entender* las reacciones y sus mecanismos para que se pueda generalizar y predecir las reacciones mencionadas. Se han de hacer los problemas necesarios sobre las reacciones estándar (aldólica, Claisen, Michael) para familiarizarse con las variaciones de los mecanismos estándar. Es importante conocer y asimilar las reacciones de condensación que forman anillos carbonados.

1. Explicar cómo actúan los enoles y los iones enolato como nucleófilos. Proponer mecanismos para la tautomería ceto-enólica, catalizada por ácidos y por bases.
2. Proponer mecanismos para la halogenación en alfa, catalizada por un ácido y promovida por una base, de cetonas y la halogenación de ácidos (reacción HVZ), catalizada por un ácido. Explicar por qué la halogenación múltiple es frecuente en la catálisis básica y proponer un mecanismo para la reacción del haloformo.
3. Explicar cómo se utiliza sintéticamente la alquilación y acilación de enaminas y enolatos de litio. Proponer mecanismos para estas reacciones.
4. Predecir los productos de las reacciones aldólica y aldólica cruzada antes y después de la deshidratación de los aldoles. Proponer mecanismos para las reacciones catalizadas por un ácido y por una base (la formación de los aldoles es reversible, por lo que estos mecanismos también se pueden escribir *al revés*). Explicar cómo se utilizan los aldoles para obtener compuestos β-hidroxi-carbonílicos y compuestos carbonílicos α,β-insaturados.
5. Predecir los productos de las condensaciones de Claisen y de Claisen cruzada, y proponer mecanismos. Explicar cómo se obtiene el esqueleto de carbono del producto final de una condensación de Claisen.
6. Explicar cómo se utiliza la síntesis malónica y la síntesis acetilacética para obtener ácidos acéticos sustituidos y acetonas sustituidas. Proponer mecanismos para estas reacciones.
7. Predecir los productos de las adiciones de Michael e indicar cómo se utilizan estas reacciones en la síntesis. Explicar el mecanismo general de la anillación de Robinson y utilizarlo para formar sistemas con anillos de ciclohexenona.

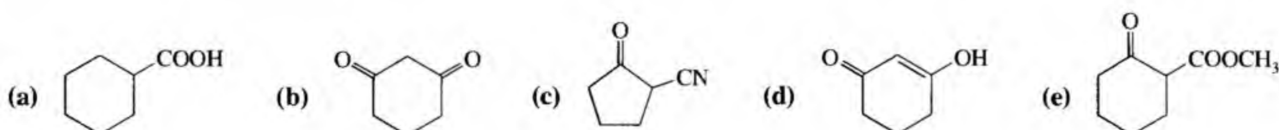
Problemas

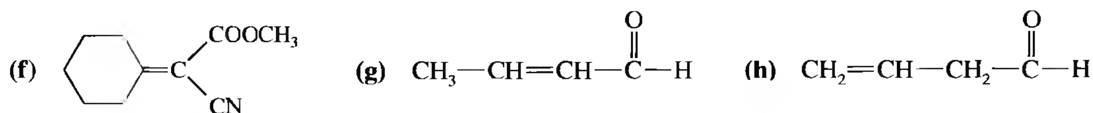
22.60 Defina cada uno de los siguientes términos y ponga un ejemplo.

(a) reacción del haloformo **(b)** condensación **(c)** condensación aldólica
(d) condensación aldólica cruzada **(e)** sustitución en alfa **(f)** compuesto α,β-insaturado
(g) reacción HVZ **(h)** condensación de Claisen **(i)** condensación de Dieckmann
(j) condensación de Claisen cruzada **(k)** enamina **(l)** reacción de Stork
(m) tautomería **(n)** hidrógeno enolizable **(o)** síntesis malónica
(p) síntesis acetilacética **(q)** adición de Michael **(r)** anillación de Robinson

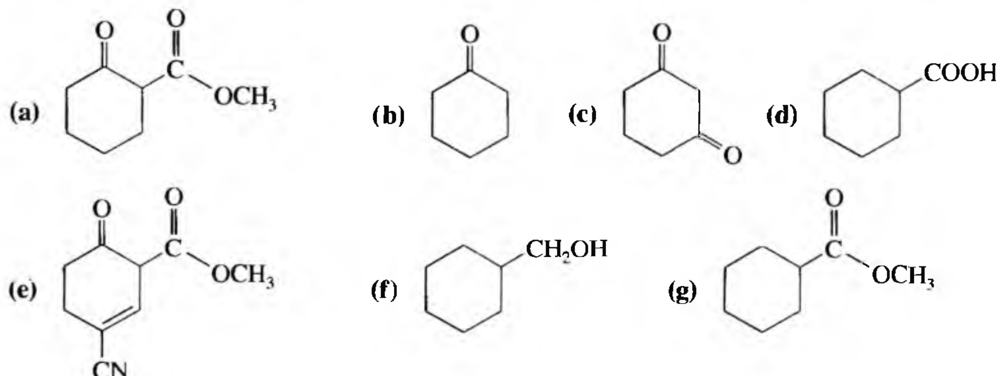
22.61 Para cada una de las siguientes moléculas:

(1) Indique qué hidrógenos son los más ácidos.
(2) Represente las formas de resonancia más importantes del anión que se obtiene cuando se elimina el hidrógeno más ácido.

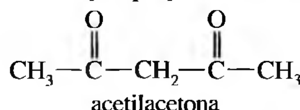




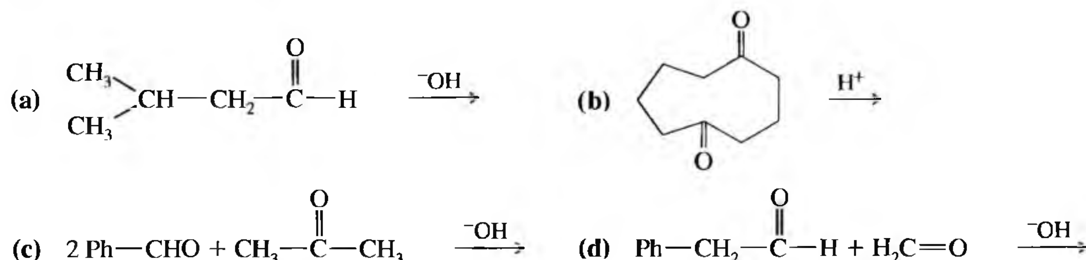
22.62 (1) Represente los compuestos siguientes por orden creciente de acidez.
(2) Indique qué compuestos serán desprotonados más del 99% por una solución de etóxido de sodio en etanol.



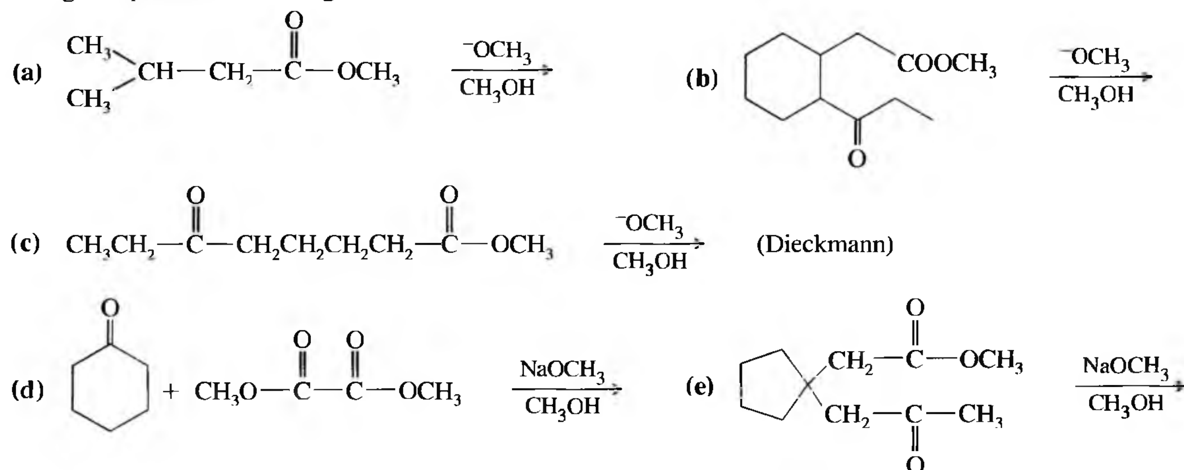
22.63 La pentano-2,4-diona (acetilacetona) existe como una mezcla tautomérica formada por el 8% de la forma ceto y el 92% de la forma enólica. Represente el tautómero enol estable y explique esta inusual estabilidad.



22.64 Prediga los productos de las siguientes condensaciones aldólicas. Represente los productos que se obtienen antes y después de la deshidratación.

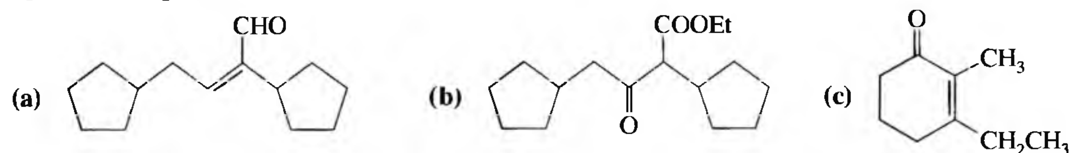


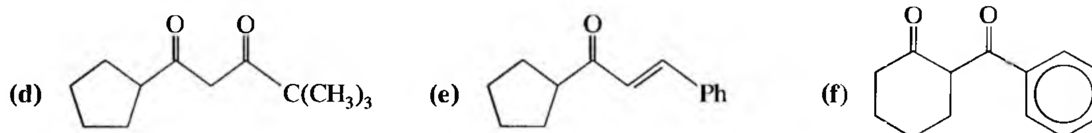
22.65 Prediga los productos de las siguientes condensaciones de Claisen:



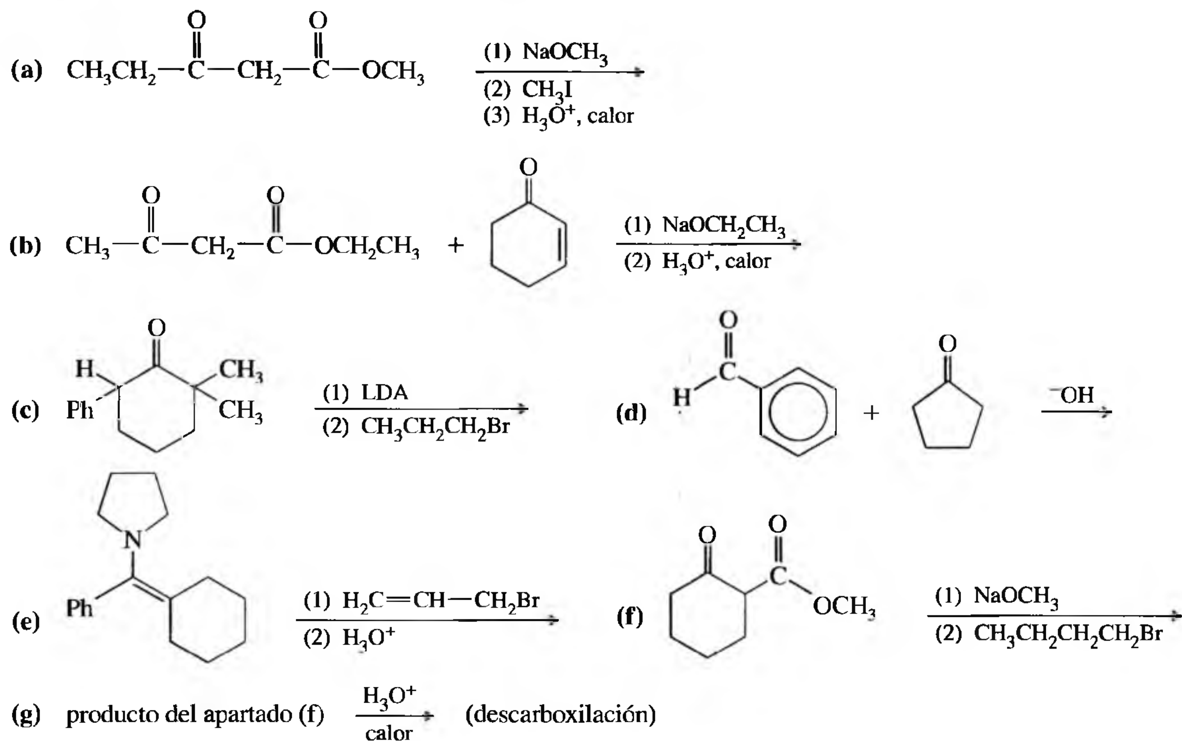
22.66 Proponga mecanismos para las reacciones de los Problemas 22.64 (a) y 22.65 (a) y (b).

22.67 Explique cómo utilizaría la condensación aldólica, de Claisen, u otro tipo de condensación para obtener cada uno de los siguientes compuestos.



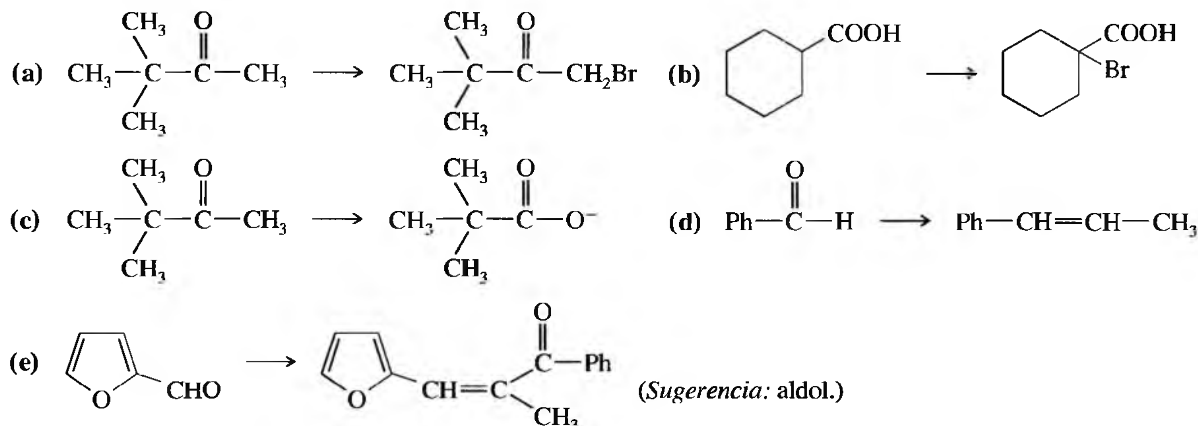


22.68 Prediga los productos de las siguientes reacciones:



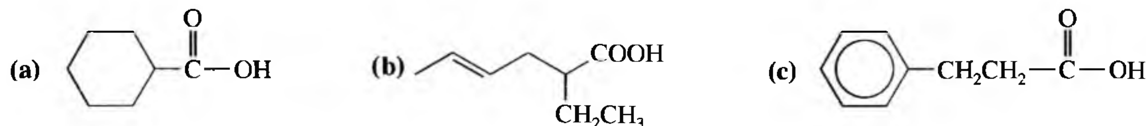
(g) producto del apartado (f) $\xrightarrow[\text{calor}]{H_3O^+}$ (descarboxilación)

22.69 Explique cómo llevaría a cabo las siguientes transformaciones con buenos rendimientos. Se puede utilizar cualquier reactivo que se necesite.

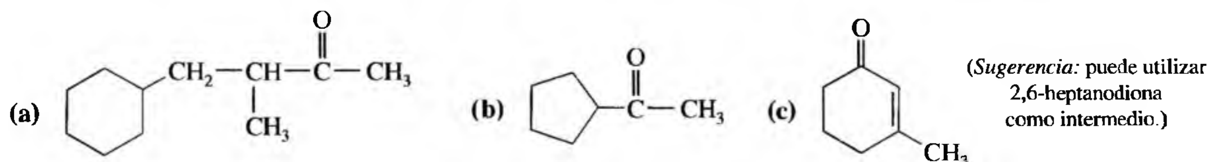


(*Sugerencia:* aldol.)

22.70 Explique cómo sintetizaría cada uno de los siguientes compuestos a partir de la síntesis malónica.

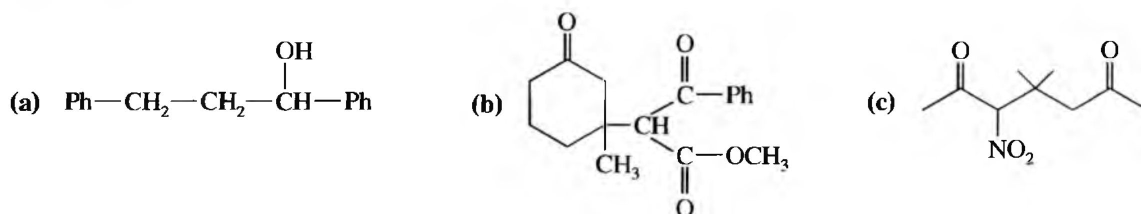


22.71 Explique cómo sintetizaría cada uno de los siguientes compuestos a partir de la síntesis acetilacética.

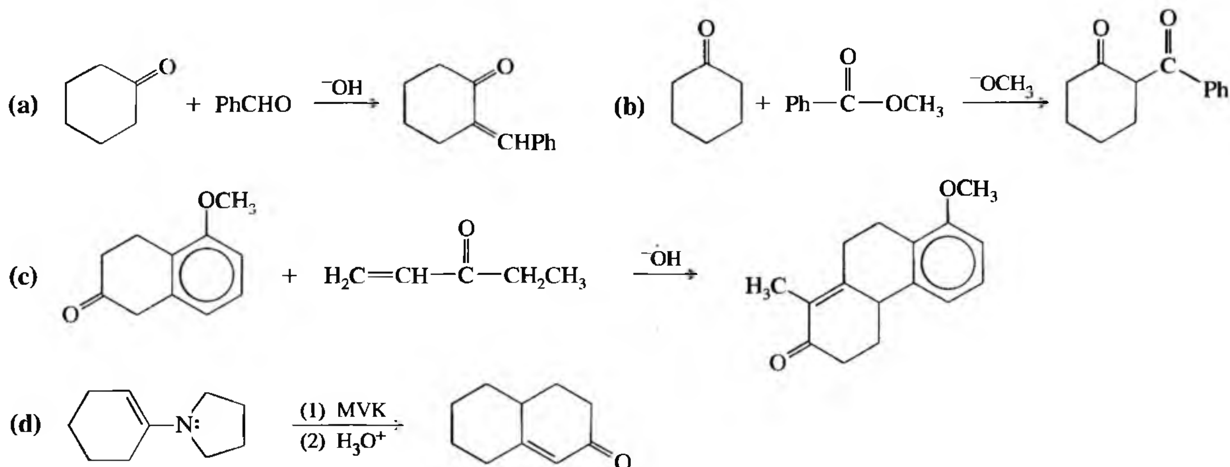


(*Sugerencia:* puede utilizar 2,6-heptanodiona como intermedio.)

***22.72** Los compuestos siguientes se pueden sintetizar a partir de condensaciones aldólicas, seguidas de otras reacciones (en cada caso, comience a trabajar *hacia atrás* empezando por el producto e indique qué compuestos se necesitan para la condensación).



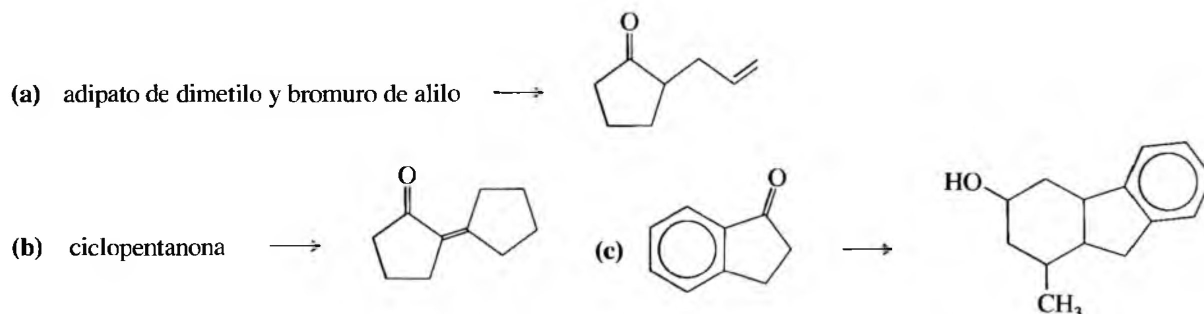
22.73 Proponga mecanismos para las siguientes reacciones:



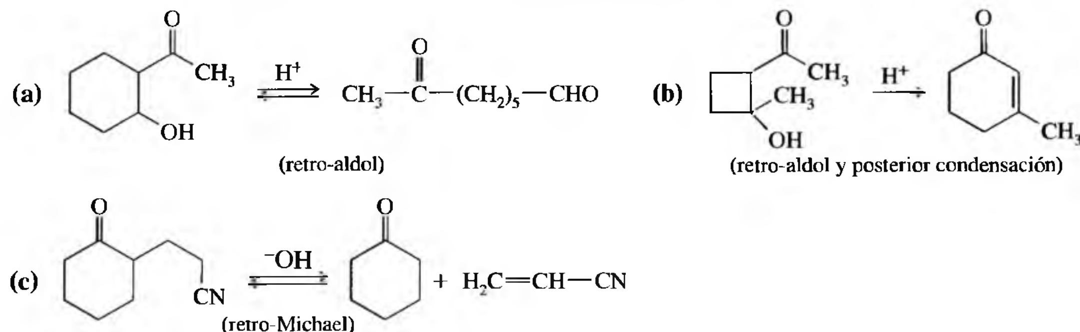
22.74 Escriba las ecuaciones, representando los productos que se espera obtener a partir de las reacciones de alquilación y acilación, de las siguientes enaminas. A continuación, represente los productos finales que se espera después de la hidrólisis de las sales de iminio.

(a) enamina pirrolidina de la 3-pentanona + cloruro de alilo
(b) enamina pirrolidina de la acetofenona + cloruro de butanoílo
(c) enamina piperidina de la ciclopentanona + yoduro de metilo
(d) enamina piperidina de la ciclopentanona + metil vinil cetona

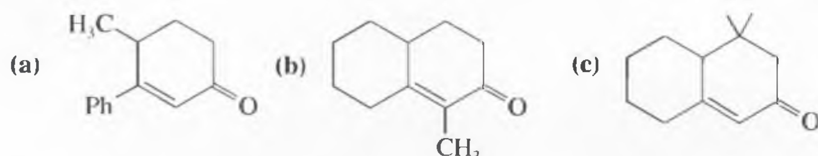
***22.75** Explique cómo llevaría a cabo las siguientes transformaciones en múltiples pasos. Se puede utilizar cualquier reactivo adicional que se necesite.



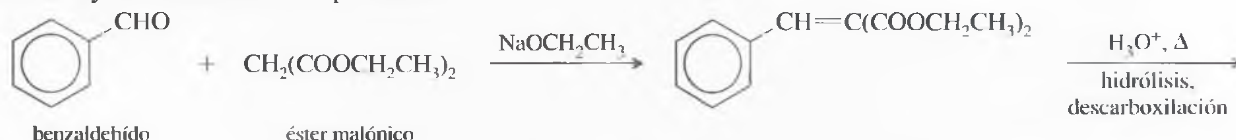
***22.76** Muchas de las reacciones que se han estudiado son reversibles. En las reacciones reversibles con frecuencia se utiliza el prefijo *retro-*, palabra latina que significa «hacia atrás». Proponga mecanismos para poder llevar a cabo las siguientes reacciones:



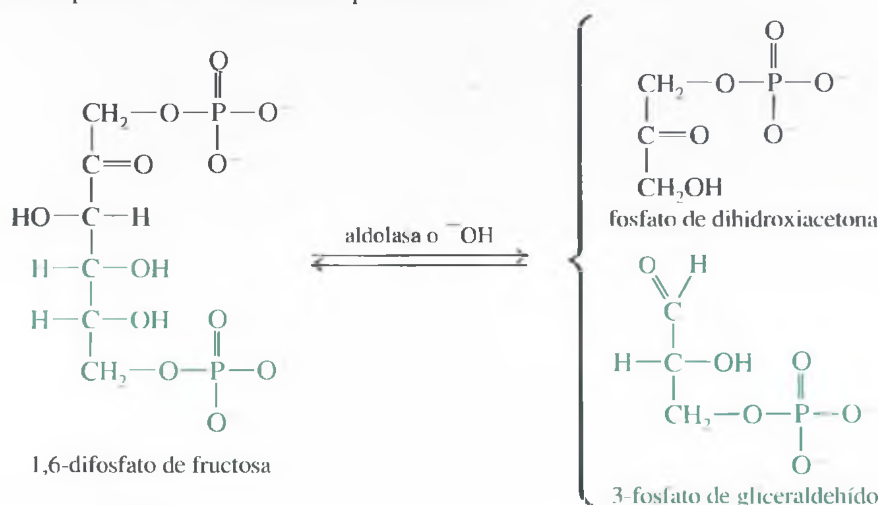
22.77 Explique cómo sintetizaría cada uno de los siguientes compuestos a partir de la anillación de Robinson.



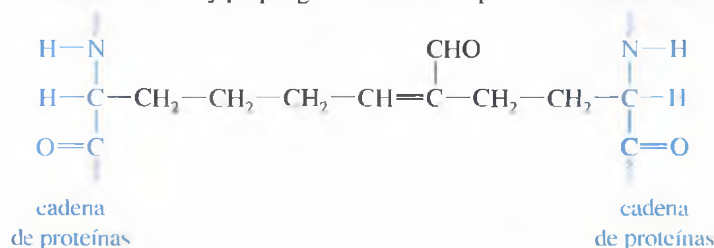
22.78 Proponga un mecanismo para la siguiente reacción. Represente la estructura del compuesto que se obtiene a partir de la hidrólisis y descarboxilación del producto.



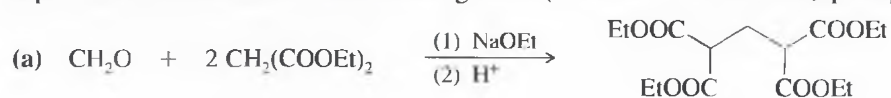
22.79 Una de las reacciones que se producen en el metabolismo de los azúcares es la ruptura del 1,6-difosfato de fructosa para dar lugar a 3-fosfato de gliceraldehído y fosfato de dihidroxiacetona. En los seres vivos, esta reacción retro-aldólica está catalizada por un enzima que se denomina *aldolasa*; sin embargo, también puede estar catalizada por una base débil. Proponga un mecanismo para la reacción catalizada por una base.

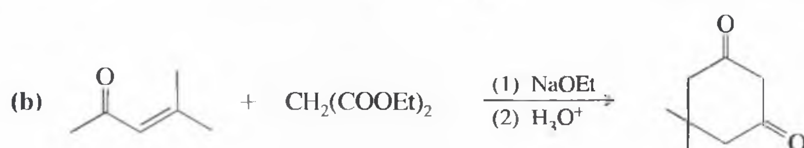


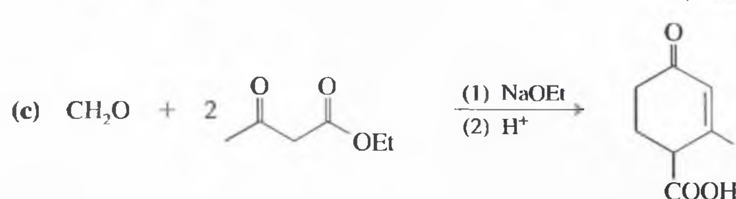
22.80 Unos bioquímicos, estudiando la estructura del colágeno (proteína fibrosa del tejido conectivo), encontraron proteínas entrecruzadas que contenían aldehídos α,β-insaturados entre las cadenas de proteínas. Represente las estructuras de las cadenas laterales que reaccionan para formar estos entrecruzamientos y proponga un mecanismo para su formación en una solución débilmente ácida.



***22.81** Represente las secuencias de las reacciones siguientes (no mecanismos detallados) que expliquen las siguientes transformaciones:

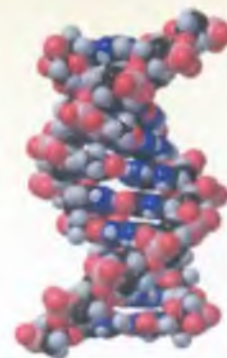






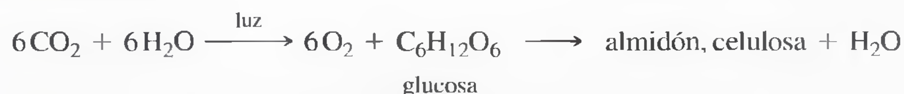
CAPÍTULO 23

Carbohidratos y ácidos nucleicos



23.1 Introducción

Los carbohidratos son los compuestos orgánicos más abundantes en la naturaleza. Casi todas las plantas y animales sintetizan y metabolizan carbohidratos, utilizándolos para almacenar energía y repartirla entre sus células. Las plantas sintetizan carbohidratos mediante la *fotosíntesis*, una serie de reacciones complejas que utilizan la luz del Sol como fuente de energía para transformar el dióxido de carbono y el agua en glucosa y oxígeno. La unión de muchas moléculas de glucosa da lugar a la formación de *almidón*, que es la sustancia que la planta utiliza como reserva energética o la *celulosa*, que es el material de soporte de la planta.



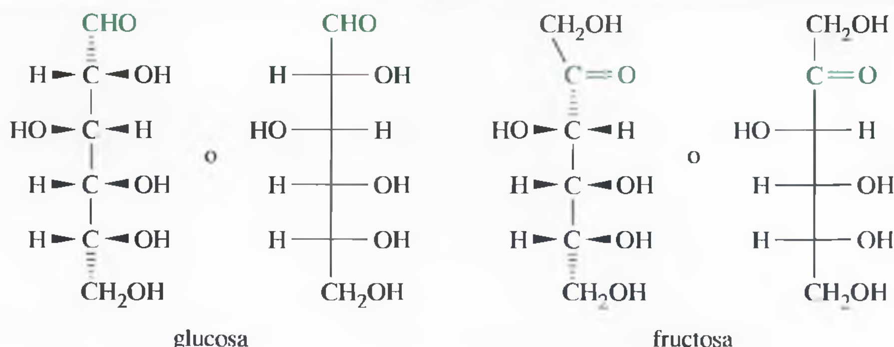
$$6CO_2 + 6H_2O \xrightarrow{\text{luz}} 6O_2 + \underset{\text{glucosa}}{C_6H_{12}O_6} \longrightarrow \text{almidón, celulosa} + H_2O$$

La mayor parte de los seres vivos oxidan la glucosa a dióxido de carbono y agua para obtener la energía que necesitan sus células. Las plantas pueden recuperar unidades de glucosa a partir del almidón cuando lo necesitan; de hecho, el almidón lo que hace es almacenar energía para que la planta pueda usarla cuando la necesite. Los animales también poseen sustancias de reserva energética, como el *glucógeno*, que es similar al almidón y resulta también de la combinación de varias moléculas de glucosa. La *celulosa* forma la pared de las células vegetales, y forma parte del soporte o estructura de las plantas. La celulosa es el componente mayoritario de la *madera*, sustancia resistente y a la vez flexible, que soporta el gran peso del roble y permite que el sauce se mueva con el viento.

Las dietas bajas en carbohidratos, en las que se reduce la ingestión de carbohidratos, a veces dan lugar a una pérdida de peso rápida. Esta pérdida de peso se debe a que los acidos grasos y el glucógeno se consumen para mantener los niveles de glucosa en la sangre.

En casi todos los aspectos de la vida humana están implicados los carbohidratos en una forma u otra. De la misma forma que el resto de los animales, el ser humano utiliza el contenido energético de los carbohidratos que forman parte de los alimentos para producir y almacenar energía en las células. El algodón y el lino, fibras de las que están hechos algunos tejidos, tienen como componente principal la celulosa. Hay otros tejidos que se elaboran a partir de la celulosa modificada, mediante su transformación en fibras semisintéticas como, por ejemplo, el *rayón* y el *acetato de celulosa*. La madera, cuyo constituyente principal también es la celulosa, se utiliza en la construcción de las casas y como combustible para calentarlas. Incluso las páginas de un libro se hacen a partir de fibras de celulosa.

La química de los carbohidratos es una de las partes más interesantes de la química orgánica. Hay muchos químicos que trabajan en empresas que utilizan carbohidratos para alimentación, en materiales de construcción y en otros productos de consumo. Los biólogos necesitan entender cómo actúan los carbohidratos en los seres vivos, ya que juegan un papel importante en el reino animal y vegetal. A primera vista, las estructuras y las reacciones de los carbohidratos pueden parecer complicadas, pero ya se irá viendo que sus estructuras y reacciones son coherentes y predecibles, y que su estudio resulta igual de sencillo que el estudio de los compuestos orgánicos más simples.



▶ **Figura 23.1**
La glucosa y la fructosa son monosacáridos. La glucosa es una aldosa (azúcar con un grupo aldehído) y la fructosa es una cetosa (azúcar con un grupo cetona). Las estructuras de los carbohidratos se suelen representar utilizando proyecciones de Fischer.

23.2 Clasificación de los hidratos de carbono

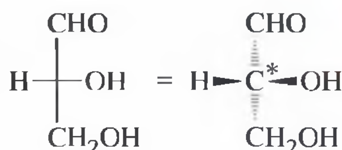
El término **carbohidrato** se debe a que la mayoría de los **azúcares** tienen fórmulas moleculares del tipo $C_n(H_2O)_m$, lo que sugiere la combinación de átomos de carbono con moléculas de agua. De hecho, la fórmula empírica de los azúcares más simples es $C(H_2O)$. A estos tipos de compuestos se les denomina «hidratos de carbono» o «carbohidratos», debido a sus fórmulas moleculares. En la definición actual, el término carbohidrato incluye a los polihidroxialdehídos, polihidroxicetonas y a compuestos que se hidrolizan con facilidad a los dos compuestos anteriores.

Los **monosacáridos**, o *azúcares simples*, son carbohidratos que no se pueden hidrolizar a compuestos más simples. La Figura 23.1 muestra las proyecciones de Fischer de los monosacáridos *glucosa* y *fructosa*. La glucosa es un polihidroxialdehído, mientras que la fructosa es una polihidroxicetona. A los polihidroxialdehídos se les denomina **aldosas** (*ald*- de *ald*ehído y *-osa* es el sufijo que se utiliza para designar a los azúcares) y a las polihidroxicetonas, **cetosas** (*cet*- de *cet*ona y *-osa* por ser un azúcar).

Se han utilizado las proyecciones de Fischer para representar las estructuras de la fructosa y de la glucosa, ya que mediante estas proyecciones se representa de una forma correcta la estereoquímica de todos los átomos de carbono asimétricos. Las proyecciones de Fischer fueron ideadas por Emil Fischer, químico que se dedicaba al estudio de los carbohidratos, y que recibió el premio Nobel por la estructura de la glucosa. Fischer utilizó esta notación para representar y comparar las estructuras de los azúcares de forma rápida y fácil. Las proyecciones de Fischer son muy utilizadas para representar las estructuras de los carbohidratos, por lo que se recomienda repasar este tipo de representación de las moléculas (Sección 5.10) y construir los modelos de las estructuras de la Figura 23.1 para revisar también la estereoquímica de estas estructuras. En las aldosas, el carbono del grupo aldehído es el que está más oxidado (y se le da el número 1 según las reglas de la IUPAC), por lo que siempre, en las proyecciones de Fischer, se encuentra en la parte superior. En las cetosas, el grupo carbonilo generalmente es el segundo carbono comenzando por la parte superior.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

En la proyección de Fischer se representa cada átomo de carbono asimétrico mediante un asterisco, los enlaces que están en la horizontal se dirigen hacia el observador y los que están en la vertical se alejan del observador, con el extremo más oxidado (o el carbono n.º 1 según las reglas de la IUPAC) en la parte superior.

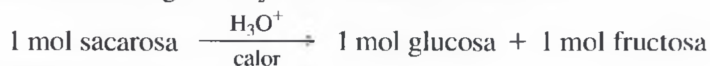


Cuando hay más de un átomo de carbono asimétrico, la proyección de Fischer representa una conformación totalmente eclipsada. Generalmente ésta no es la conformación más estable, pero suele ser la conformación más simétrica, lo que ayuda a comparar la estereoquímica.

PROBLEMA 23.1

Represente las imágenes especulares de la glucosa y la fructosa. Diga si la glucosa y la fructosa son quirales. ¿Son ópticamente activas?

Un **disacárido** es un azúcar que se puede hidrolizar y dar lugar a dos monosacáridos. Por ejemplo, la sacarosa («azúcar de mesa») es un disacárido que se puede hidrolizar dando una molécula de glucosa y una molécula de fructosa.

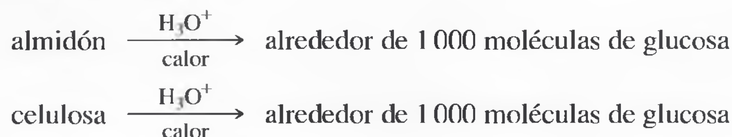


$$\text{1 mol sacarosa} \xrightarrow[\text{calor}]{H_3O^+} \text{1 mol glucosa} + \text{1 mol fructosa}$$

Los monosacáridos y disacáridos son muy solubles en agua, la mayoría tiene el sabor dulce que se asocia a los azúcares.

Los **polisacáridos** son carbohidratos que se pueden hidrolizar dando muchas unidades de monosacáridos. Los polisacáridos son polímeros naturales (*biopolímeros*) de los carbohidratos. Dentro de los polisacáridos se encuentra el almidón y la celulosa (los dos son polímeros de la glucosa). El **almidón** es un polisacárido cuyas unidades de glucosa se unen fácilmente para formar esta sustancia de reserva energética, o bien se separan para

proporcionar energía a las células. La hidrólisis del almidón o de la celulosa da lugar a muchas moléculas de glucosa.



Antes de poder entender la química de estos carbohidratos más complejos, se han de aprender los principios de la estructura y reacciones de los carbohidratos, utilizando los monosacáridos más simples como ejemplos. A continuación se aplicarán estos principios a disacáridos y polisacáridos más complejos. La química de los carbohidratos se puede comprender aplicando la química de los alcoholes, aldehídos y cetonas. En general, la química de las biomoléculas se puede comprender aplicando la química de las moléculas orgánicas simples con grupos funcionales similares.

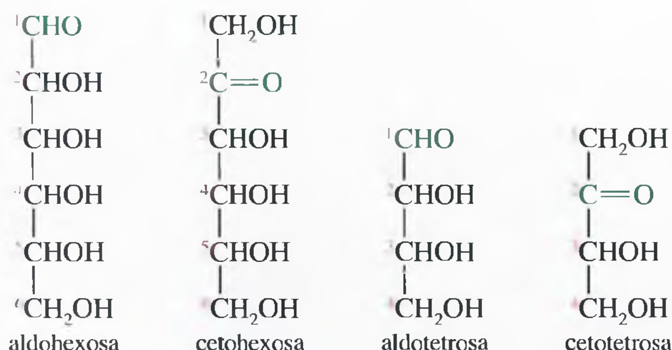
23.3 Monosacáridos

23.3A Clasificación de los monosacáridos

Muchos azúcares tienen nombres comunes específicos, como la glucosa, fructosa, galactosa y manosa. Estos nombres no son sistemáticos, a pesar de que hay formas sencillas para recordar sus estructuras. Los monosacáridos se han de estudiar agrupando los que tienen estructuras similares. Esta clasificación se hace según los criterios siguientes:

1. Si el azúcar contiene un grupo cetona o aldehído.
2. El número de átomos de carbono de la cadena carbonada.
3. La configuración estereoquímica del átomo de carbono asimétrico que esté más alejado del grupo carbonilo.

Ya se ha visto con anterioridad que a los azúcares con un grupo aldehído se les denomina **aldosas** y a los que tienen un grupo cetona, **cetosas**. Un azúcar generalmente tiene entre tres y siete átomos de carbono, denominándose *triosa* (tres carbonos), *tetrosa* (cuatro carbonos), *pentosa* (cinco carbonos), *hexosa* (seis carbonos) y *heptosa* (siete carbonos). Con frecuencia se combinan estos términos; por ejemplo, la glucosa tiene un aldehído y contiene seis átomos de carbono, por lo que es una aldohexosa. La fructosa también contiene seis átomos de carbono, pero es una cetosa, por lo que se denomina cetohexosa. La mayor parte de las cetosas tienen el grupo cetona en C2, segundo átomo de carbono de la cadena. Los azúcares naturales más frecuentes son las aldohexosas y aldopentosas.



PROBLEMA 23.2

(a) ¿Cuántos átomos de carbono asimétricos hay en una aldotetrosa? Represente todos los estereoisómeros de la aldotetrosa

(b) ¿Cuántos átomos de carbono asimétricos hay en una cetotetrosa? Represente todos los estereoisómeros de la cetotetrosa

(c) ¿Cuántos átomos de carbono asimétricos y estereoisómeros hay en una aldohexosa?, ¿y en una cetohexosa?

PROBLEMA 23.3

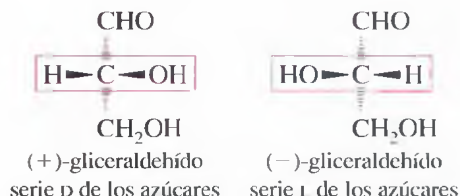
(a) Sólo hay una cetotriosa, denominada *dihidroxiacetona*. Represente su estructura.
(b) Sólo hay una aldotriosa, denominada *gliceraldehído*. Represente los dos enantiómeros del gliceraldehído.

23.3B Configuraciones D y L de los azúcares

Entre 1880 y 1900 se hicieron grandes progresos en la determinación de las estructuras de los azúcares naturales y sintéticos. Se encontraron formas de obtener azúcares de cadenas más largas a partir de los de cadenas más cortas, añadiendo un átomo de carbono para transformar una tetrosa en pentosa y una pentosa en hexosa. También se desarrolló la transformación inversa (denominada *degradación*), esto es, eliminar un átomo de carbono. Una degradación podría transformar una hexosa en pentosa, una pentosa en tetrosa y una tetrosa en triosa. Sólo hay una aldotriosa, el gliceraldehído.

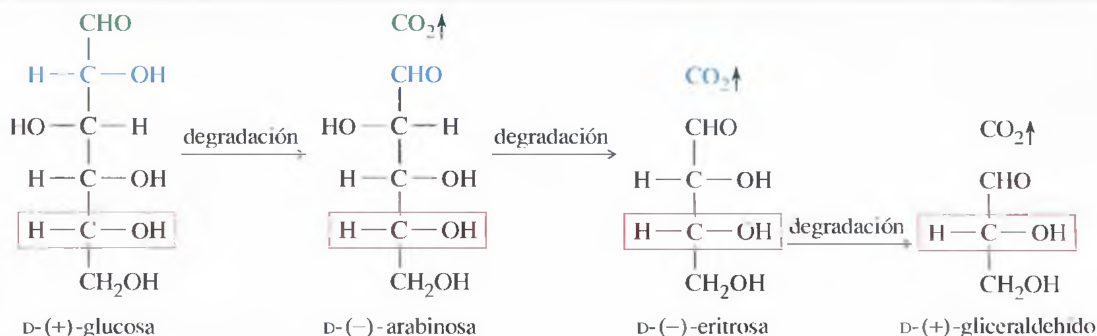
Se observó que degradando cualquier azúcar natural hasta gliceraldehído, siempre se obtenía el enantiómero dextrorrotatorio (+) del gliceraldehído. Por otro lado, algunos azúcares sintéticos se degradaban hasta el enantiómero levorrotatorio (−) del gliceraldehído. Se comenzó utilizando la *convención de Fischer-Rosanoff*, que utiliza una D para designar a los azúcares que se degradan a (+)-gliceraldehído y una L para los que se degradan a (−)-gliceraldehído. A pesar de que no se conocían las configuraciones absolutas de estos azúcares, las configuraciones relativas D y L fueron de gran utilidad para distinguir los azúcares naturales (D) de sus enantiómeros (L) sintéticos.

Actualmente se conocen las configuraciones absolutas del (+) y (−)-gliceraldehído. Estas estructuras sirven como modelos configuracionales para todos los monosacáridos.

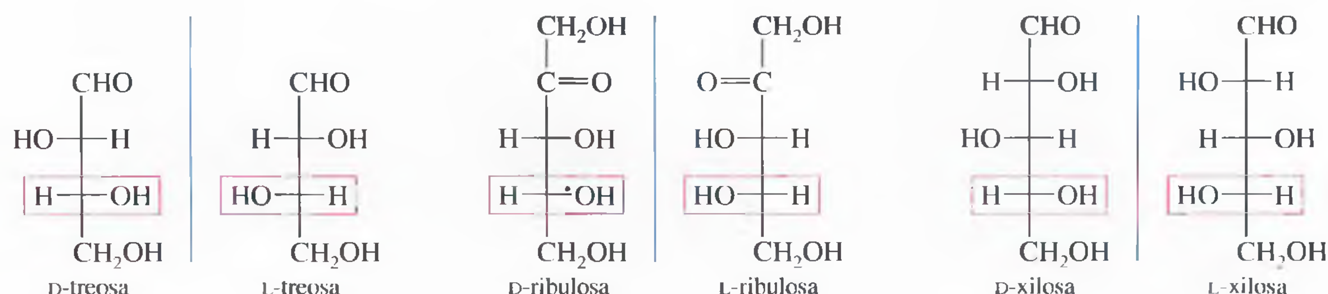


En la Figura 23.2 se observa cómo en la degradación (Sección 23.14) se elimina el átomo de carbono del grupo aldehído y es el *carbono asimétrico inferior* en la proyección de Fischer (carbono asimétrico más alejado del grupo carbonilo eliminado) el que determina qué enantiómero del gliceraldehído se forma mediante la degradación sucesiva.

El enantiómero (+) del gliceraldehído tiene su grupo OH a la derecha en la proyección de Fischer, como se puede observar en la Figura 23.2, por lo tanto, los azúcares de la



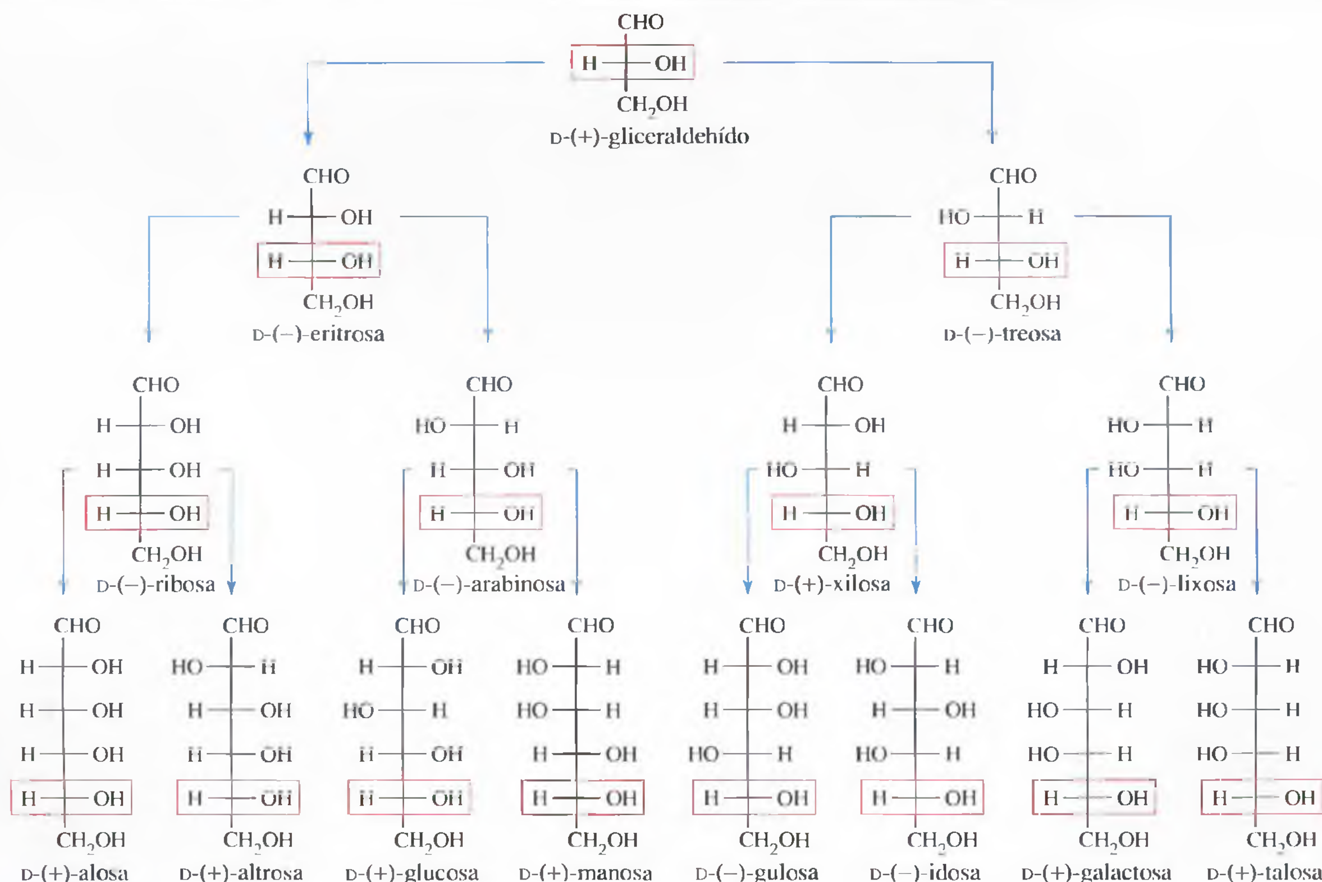
▲ **Figura 23.2**
En la degradación de una aldosa se elimina el átomo de carbono del grupo aldehído y se obtiene un azúcar más pequeño. Los azúcares de la serie D dan lugar a D-(+)-gliceraldehído en la degradación a triosa. Por lo tanto, el grupo OH del átomo de carbono asimétrico inferior de los azúcares D ha de estar a la derecha en la proyección de Fischer.



serie D tienen el grupo OH del carbono asimétrico inferior a la derecha en la proyección de Fischer; los azúcares de la serie L tienen el grupo OH del carbono asimétrico inferior a la izquierda. En los ejemplos de la parte superior de la página 1061 se puede observar que la configuración D o L viene determinada por el carbono asimétrico inferior y el enantiómero de un azúcar D siempre es un azúcar L.

La mayoría de los azúcares naturales tienen configuración D y la mayor parte de los miembros de la familia D de las aldosas (hasta seis átomos de carbono) se encuentran en la naturaleza). En la **Figura 23.3** está representada la familia D de las aldosas. Se puede observar que la configuración D o L no informa sobre la forma en que el azúcar hace rotar al plano de luz polarizada, esto se ha de determinar experimentalmente. Algunos azúcares D tienen rotaciones (+), mientras que otros tienen rotaciones (−).

Formalmente, la familia de las aldosas D (Figura 23.3) se puede generar a partir del D-(+)-gliceraldehído y añadiendo otro carbono en la parte superior para generar dos



▲ Figura 23.3
Familia D de las aldosas. Todos estos azúcares son naturales, excepto la treosa, lixosa, alosa y gulosa.

aldotetrosas: eritrosa, con el grupo OH en el carbono asimétrico nuevo a la derecha, y treosa, con el grupo OH nuevo a la izquierda. Si se añade otro carbono a estas aldotetrosas se obtienen cuatro aldopentosas y añadiendo un sexto carbono se obtienen ocho aldohexosas. En la Sección 23.15 se describirá la síntesis de Kiliani-Fischer, en la que se añade un átomo de carbono y se generan pares de azúcares elongados, tal como se representan en la Figura 23.3.

Aunque se introdujo el sistema D y L de configuraciones relativas, al mismo tiempo no se podían determinar las configuraciones absolutas de los compuestos quirales. Se decidió representar las series D con el grupo OH del gliceraldehído a la derecha y las series L con el grupo OH a la izquierda. Esta asignación inicial de configuración fue experimentalmente comprobada con posterioridad y resultó correcta, por lo que no fue necesario revisar todas las estructuras anteriores.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

La mayoría de los azúcares naturales son de la serie D, con el grupo OH del carbono asimétrico inferior situado a la derecha en la proyección de Fischer.

PROBLEMA 23.4

Represente y nombre los enantiómeros de los azúcares de la Figura 23.2. Escriba la configuración relativa (D o L) y el signo de rotación en cada caso.

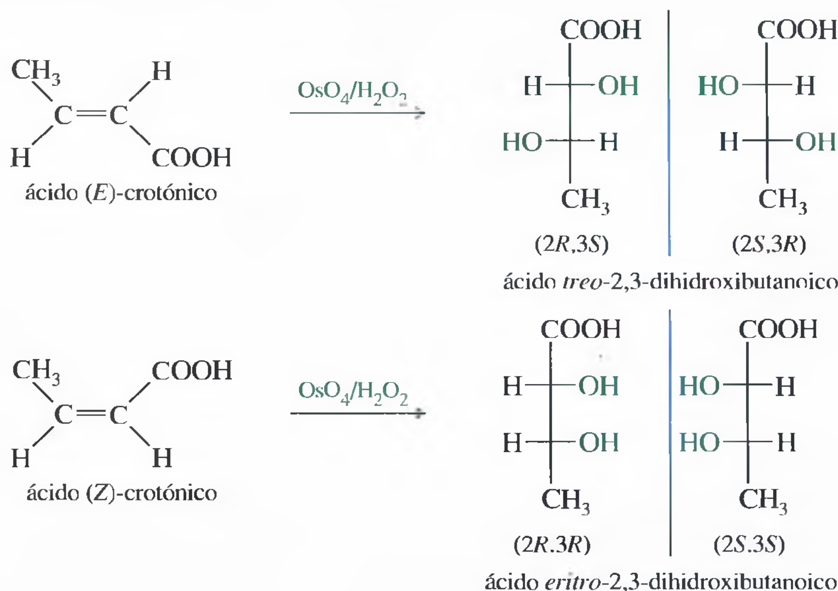
PROBLEMA 23.5

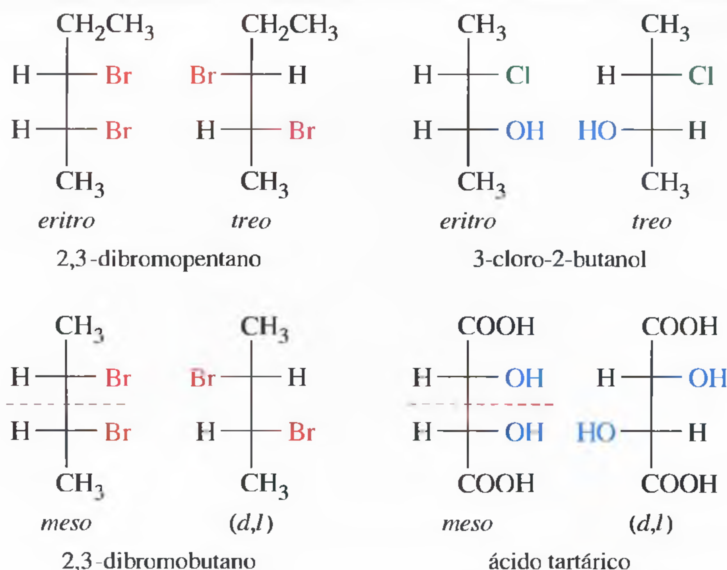
¿Qué configuración (*R* o *S*) tiene el carbono asimétrico inferior de la serie D de los azúcares?, ¿y la serie L?

23.4 Diastereómeros *eritro* y *treo*

La *eritrosa* es la aldotetrosa con los grupos OH de sus dos carbonos asimétricos situados en el mismo lado de la proyección de Fischer y la *treosa* es el diastereómero con los grupos OH situados en posiciones opuestas en la proyección de Fischer. De estos nombres se deriva una forma de nombrar los diastereómeros con dos átomos de carbono asimétricos. A un diastereómero se le denomina ***eritro*** si en la proyección de Fischer dos grupos similares están situados al mismo lado de la molécula y se le denomina ***treo*** si están situados en lados opuestos.

Por ejemplo, la hidroxilación *sin* del ácido (*E*)-crotónico da lugar a dos enantiómeros del diastereómero *treo* del ácido 2,3-dihidroxibutanoico. La misma reacción con el ácido (*Z*)-crotónico da lugar al diastereómero **eritro**.





◀ Figura 23.4
Los términos *eritro* y *treo* se utilizan con moléculas disimétricas, cuyos extremos son diferentes. El diastereómero *eritro* es el que tiene grupos similares al mismo lado en la proyección de Fischer, mientras que el diastereómero *treo* tiene grupos similares en lados opuestos de la proyección de Fischer. Los términos *meso* y (±) [o (*d, l*)] se suelen utilizar con moléculas que poseen extremos iguales.

Los términos *eritro* y *treo* generalmente se utilizan sólo con moléculas que no tienen extremos iguales; sin embargo, en las moléculas, como el 2,3-dibromobutano y el ácido tartárico, se suelen utilizar los términos *meso* y (*d, l*), ya que estos términos indican el diastereómero, e informan si tiene o no un enantiómero. En la Figura 23.4 se indica la utilización adecuada de los términos *eritro* y *treo* en moléculas con extremos diferentes, así como los términos *meso* y (*d, l*) para moléculas con extremos iguales.

PROBLEMA 23.6

Represente las proyecciones de Fischer para los enantiómeros del *treo*-1,2,3-hexanotriol.

$$HOCH_2-CH(OH)-CH(OH)-CH_2CH_2CH_3$$



PROBLEMA 23.7

El broncodilatador *efedrina* es el *eritro*-2-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ol. El descongestionador *pseudoefedrina* es el *treo*-2-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ol.

(a) Represente los cuatro estereoisómeros del 2-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ol, utilizando la proyección de Fischer y mediante representaciones tridimensionales (líneas y cuñas).

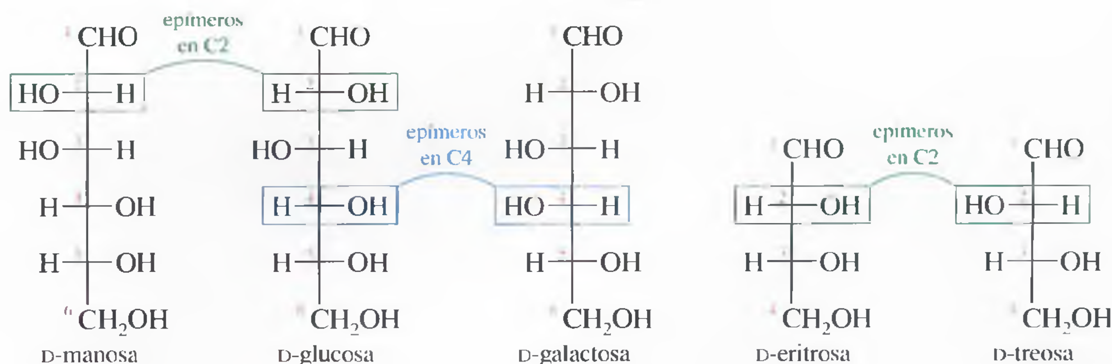
(b) ¿Qué relación hay entre la efedrina y la pseudoefedrina?

(c) Represente los isómeros D y L de la efedrina y de la pseudoefedrina utilizando la convención de Fischer-Rosanoff.

(d) Tanto la efedrina como la pseudoefedrina se suelen utilizar en forma de mezclas racémicas. La efedrina también está disponible en la forma levorrotatoria, enantioméricamente pura, (−)-Biofedrina®, y la pseudoefedrina en la forma dextrorrotatoria, enantioméricamente pura y más activa, (+)-Sudafed®. Represente el isómero (−) de la efedrina y el isómero (+) de la pseudoefedrina.

23.5 Epímeros

Muchos de los azúcares más comunes están relacionados entre ellos, diferenciándose sólo por la estereoquímica de un solo átomo de carbono. Por ejemplo, la glucosa y la manosa sólo difieren en el C2, primer átomo de carbono asimétrico. Los azúcares que sólo difieren en la estereoquímica de un carbono se denominan **epímeros** y el átomo de carbono cuya configuración es opuesta generalmente se especifica y, en el caso de que no se especifique, se asume que es el C2. Por lo tanto, la glucosa y la manosa son «epímeros en C2». El epímero en C4 de la glucosa es la galactosa y el epímero en C2 de la eritrosa es la treosa.



PROBLEMA 23.8

(a) Represente la D-alosa, el epímero en C3 de la glucosa.
(b) Represente la D-talosa, el epímero en C2 de la galactosa.
(c) Represente la D-idosa, el epímero en C3 de la talosa. Compare sus respuestas con la Figura 23.3.
(d) Represente el «epímero» en C4 de la D-xilosa. Observe que este «epímero» es una serie L del azúcar, del que ya se ha visto su enantiómero. Diga el nombre correcto para esta serie L de este azúcar.

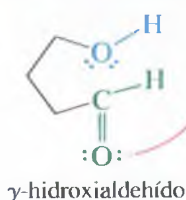
23.6 Estructura cíclica de los monosacáridos

Hemiacetales cíclicos En el Capítulo 18 se vio que un aldehído reacciona con una molécula de un alcohol, y se obtiene un hemiacetal, y con una segunda molécula del alcohol para obtener un acetal. El hemiacetal no es tan estable como el acetal, la mayoría de los hemiacetales se descomponen espontáneamente a aldehído y alcohol; por lo tanto, los hemiacetales raramente se aíslan.

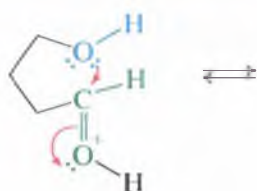
Si el grupo aldehído y el grupo hidroxilo forman parte de la misma molécula, se obtiene un hemiacetal cíclico. Los hemiacetales cíclicos son estables si se forman anillos de cinco o seis miembros; de hecho, los hemiacetales cíclicos de cinco y seis miembros suelen ser más estables que sus homólogos de cadena abierta.

MECANISMO Formación de un hemiacetal cíclico

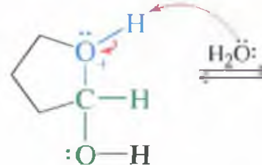
Paso 1: protonación. *Paso 2:* adición del nucleófilo. *Paso 3:* desprotonación.



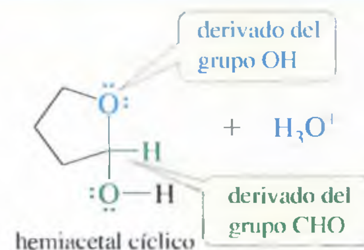
$\overset{H^+}{\rightleftharpoons}$



$\rightleftharpoons$

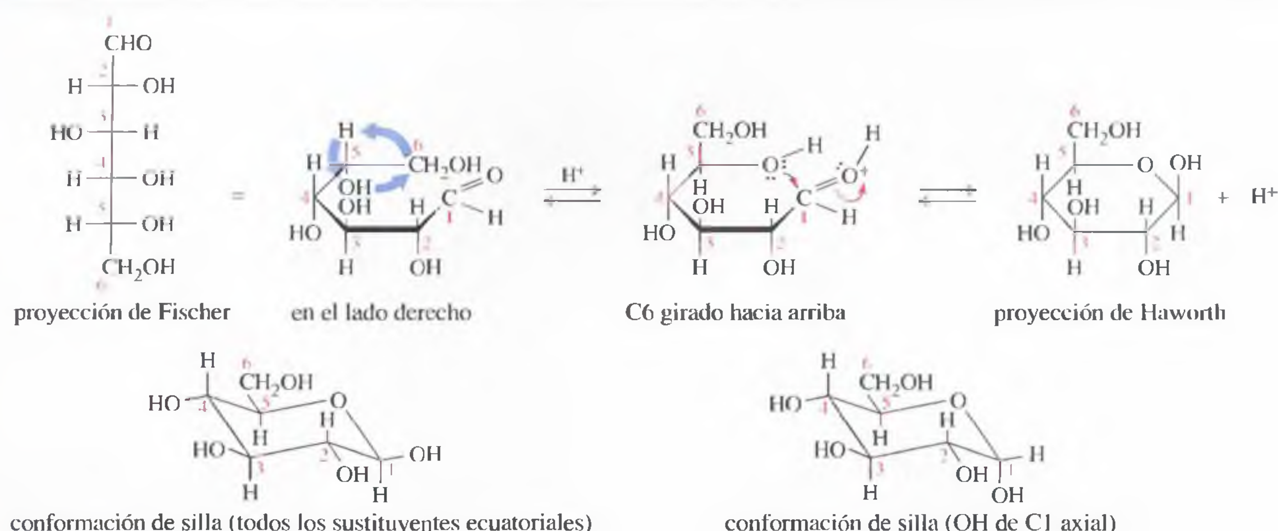


$\overset{H_2\ddot{O}:}{\rightleftharpoons}$



Glucosa en forma de hemiacetal cíclico Las aldosas contienen un grupo aldehído y varios grupos hidroxilo. La forma sólida, cristalina, de una aldosa generalmente es un hemiacetal cíclico. En solución, la aldosa se encuentra como una mezcla en equilibrio del hemiacetal cíclico y la forma de cadena abierta. En la mayoría de los azúcares, el equilibrio está desplazado hacia el hemiacetal cíclico.

Las aldohexosas como la glucosa pueden formar hemiacetales que contengan anillos de cinco o de seis miembros. En la mayoría de las aldohexosas, está favorecida la formación de los anillos de seis miembros con una unión hemiacetálica entre el carbono del grupo aldehído y el grupo hidroxilo de C5. En la Figura 23.5 se representa el grupo hidroxilo de C1 hacia arriba, pero otro estereoisómero posible sería con el grupo hidroxilo hacia abajo. La estereoquímica de C1 se tratará más detalladamente en la Sección 23.7.



▲ Figura 23.5
La glucosa se presenta, casi completamente, en la forma hemiacetálica cíclica.

Con frecuencia, la estructura cíclica se representa en la **proyección de Haworth**, en la que se muestra el anillo como si fuera plano (aunque no lo es). La proyección de Haworth se utiliza mucho en los textos de biología, pero muchos químicos prefieren utilizar la conformación de silla, más real. En la Figura 23.5 se representa la forma cíclica de la glucosa, tanto en proyección de Haworth como en la conformación de silla.

Representación de los monosacáridos cíclicos Las estructuras de los hemiacetales cíclicos pueden parecer complicadas a primera vista, pero se pueden representar y reconocer siguiendo el proceso que se ilustra en la Figura 23.5:

1. Mentalmente se orienta la proyección de Fischer sobre su lado derecho. Los grupos que estaban a la derecha en la proyección de Fischer se encuentran hacia abajo en la estructura cíclica y los grupos que estaban a la izquierda, hacia arriba.
2. C5 y C6 se colocan hacia atrás. El enlace C4—C5 ha de rotar para que el grupo hidroxilo de C5 pueda formar parte del anillo. Para los azúcares de la serie D, esta rotación sitúa el grupo terminal CH_2OH (C6 en la glucosa) hacia arriba.
3. Se cierra el anillo y se dibuja el resultado. La proyección de Haworth o la conformación de silla siempre se representan con el oxígeno en la parte posterior, en el extremo de la derecha, con C1 a la derecha. C1 es fácilmente identificable ya que es el carbono hemiacetálico (el único carbono enlazado a dos oxígenos). El grupo hidroxilo de C1 puede encontrarse hacia arriba o hacia abajo (se tratará en la Sección 23.7). A veces, la estereoquímica ambigua se simboliza por una línea ondulada.

Las conformaciones de silla se pueden representar reconociendo las diferencias entre el azúcar en cuestión y la glucosa. Para representar las D-aldosas es útil el siguiente procedimiento:

1. Representar la conformación de silla, como se indica en la Figura 23.5, con el carbono hemiacetálico (C1) orientado hacia abajo.
2. Los sustituyentes de la glucosa se encuentran en lados alternos del anillo. Cuando se representa la conformación de silla, se han de poner todos los sustituyentes del anillo en posición ecuatorial. En la proyección de Haworth, el grupo —OH de C4 es opuesto al CH_2OH de C5 y el —OH de C3 opuesto al de C4.
3. Para representar o reconocer otros azúcares comunes, se ha de observar en qué difieren de la glucosa y hacer los cambios apropiados.

SUGERENCIA

PARA RESOLVER PROBLEMAS

Aprenda a representar la glucosa, en forma de proyección de Fischer y de conformación de silla (todos los sustituyentes en posición ecuatorial). Represente otras piranosas, observando las diferencias con la glucosa y cambiando la estructura de la glucosa en la forma en que se necesite. Recuerde los epímeros de la glucosa (en C2: manosa; en C3: alosa, y en C4: galactosa). Para reconocer otros azúcares se han de buscar los sustituyentes axiales que difieran respecto a los sustituyentes de la glucosa.

SUGERENCIA

PARA RESOLVER PROBLEMAS

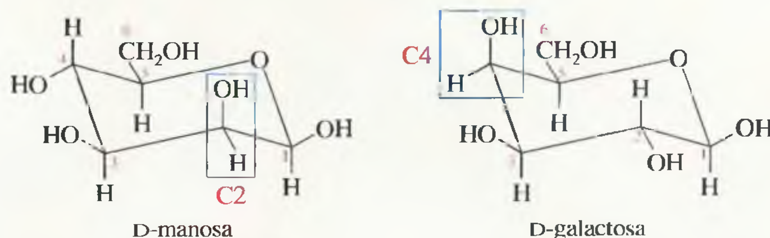
Los grupos que están a la derecha en la proyección de Fischer se encuentran hacia abajo en la estructura cíclica y los grupos de la izquierda de la proyección de Fischer, hacia arriba.

PROBLEMA RESUELTO 23.1

Represente las formas hemiacetálicas cíclicas de la D-manosa y D-galactosa, en proyección de Haworth, y la conformación de silla. La manosa es el epímero en C2 de la glucosa y la galactosa el epímero en C4 de la glucosa.

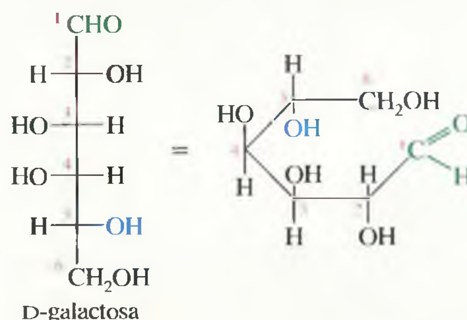
SOLUCIÓN

Las conformaciones de silla son más fáciles de representar, por lo que serán las que se representen primero. Se dibujan los anillos y el número de átomos de carbono, comenzando por el carbono hemiacetálico. La manosa es el epímero en C2 de la glucosa, por lo que el sustituyente en C2 es axial, mientras que el resto son ecuatoriales, igual que en la glucosa. La galactosa es el epímero en C4 de la glucosa, por lo que su sustituyente en C4 es axial.

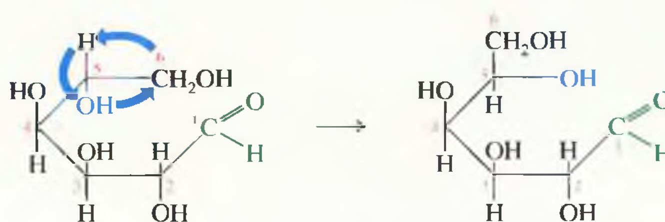


La forma más sencilla de representar las estructuras de Haworth de estos dos azúcares consiste en representar las conformaciones de silla y, a continuación, los anillos planos con los mismos sustituyentes pero orientados hacia arriba o hacia abajo. A modo de práctica, se recomienda hacer la proyección de Fischer de la galactosa. Como ayuda utilice los modelos moleculares.

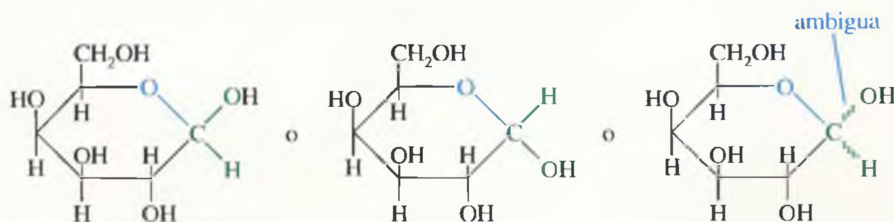
(1) Proyección de Fischer: derecha ⟶ abajo e izquierda ⟶ arriba.



(2) Rotación del enlace C4—C5 para colocar el grupo —OH en su lugar (para un azúcar D, el grupo —CH_2OH va arriba).



(3) Se cierra el anillo y se representa el hemiacetal final. El grupo hidroxilo de C1 se puede colocar hacia arriba o hacia abajo (se tratará en la Sección 23.7). Algunas veces, esta estereoquímica ambigua se simboliza con una línea ondulada.



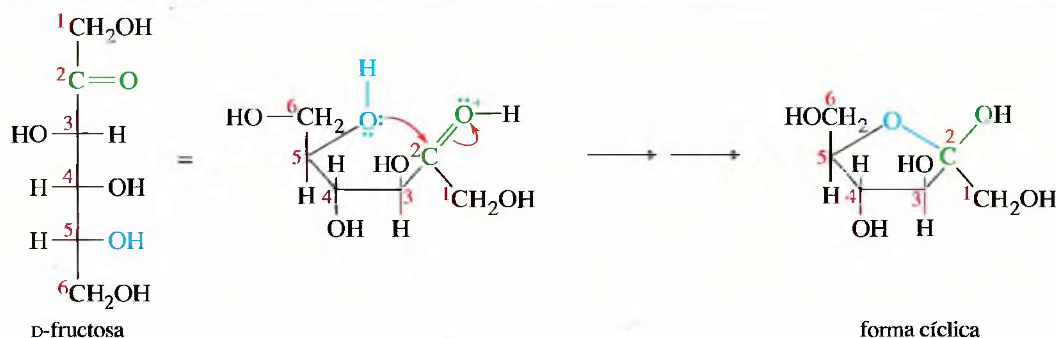
PROBLEMA 23.9

Represente la proyección de Haworth de la estructura cíclica de la D-manosa a partir de la proyección de Fischer.

PROBLEMA 23.10

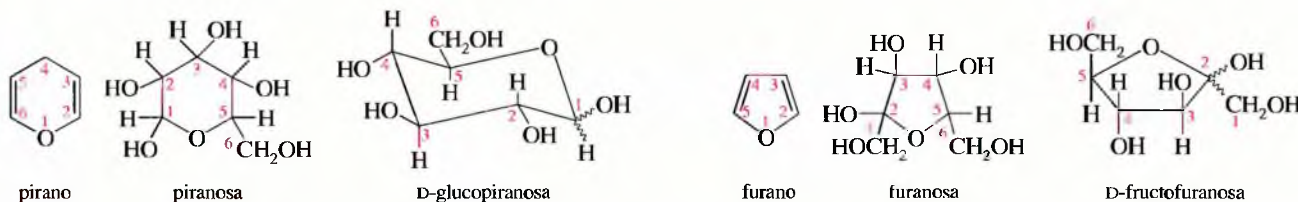
La alosa es el epímero en C3 de la glucosa. Represente la forma hemiacetálica cíclica de la D-alosa, primero en conformación de silla y, a continuación, en la proyección de Haworth.

Forma hemiacetálica cíclica con un anillo de cinco miembros de la fructosa No todos los azúcares están en su forma hemiacetálica como anillos de seis miembros. Muchas aldopentosas y cetohexosas forman anillos de cinco miembros. En la Figura 23.6 se representa el anillo de cinco miembros de la fructosa. Los anillos de cinco miembros no están tan alejados de la coplanaridad como los anillos de seis miembros, por lo que generalmente se presentan como las proyecciones planas de Haworth. Los anillos de cinco miembros se suelen representar con el oxígeno del anillo en la parte trasera y el carbono hemiacetal (el que va enlazado a dos oxígenos) a la derecha. El grupo —CH_2OH de la parte posterior izquierda (C6) está hacia arriba en la serie D de las cetohexosas.



▲ **Figura 23.6**
La fructosa forma un hemiacetal cíclico de cinco miembros. Los anillos de cinco miembros generalmente se representan mediante estructuras planas de Haworth.

Nombres de la piranosa y furanosa Las estructuras cíclicas de los monosacáridos se nombran de acuerdo con sus anillos de cinco o seis miembros. Al hemiacetal cíclico de seis miembros se le denomina **piranosa**, nombre derivado del éter cíclico de seis miembros, *pirano*. Al hemiacetal cíclico de cinco miembros se le denomina **furanosa**, nombre derivado del éter cíclico de cinco miembros, *furano*. El anillo se numera de la misma forma que en el azúcar, sin comenzar por el heteroátomo, como se haría en la nomenclatura heterocíclica. Estos nombres estructurales están incorporados en la nomenclatura sistemática de los azúcares.



PROBLEMA 23.11

La talosa es el epímero C4 de la manosa. Represente la conformación de silla de la D-talopiranosa.

PROBLEMA 23.12

(a) En la Figura 23.3 se puede observar que la degradación de la D-glucosa da lugar a D-arabinosa, una aldopentosa. La arabinosa es más estable en su forma furanosa. Represente la D-arabinofuranosa.

(b) La ribosa, epímero en C2 de la arabinosa, es más estable en su forma furanosa. Represente la D-ribofuranosa.

PROBLEMA 23.13

El grupo carbonilo de la D-galactosa se puede isomerizar desde C1 a C2 mediante un tratamiento con base diluida (reordenamiento enodiol, Sección 23.8). El producto es el epímero C4 de la fructosa. Represente la estructura furanosa del producto.

23.7 Anómeros de los monosacáridos. Mutarrotación

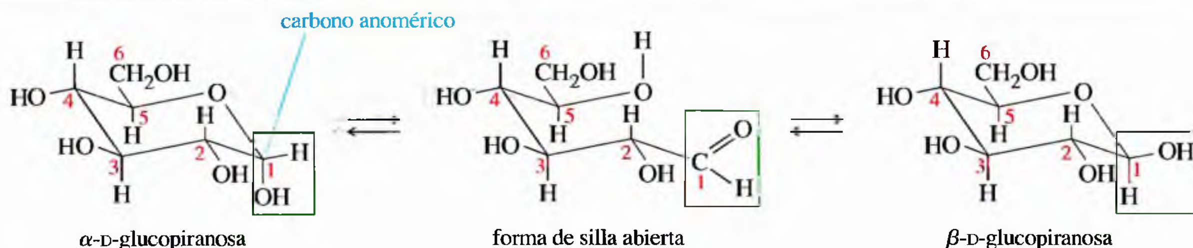
Cuando el anillo de una piranosa o furanosa se cierra, el átomo de carbono hemiacetal se transforma de grupo carbonilo plano a carbono asimétrico. Dependiendo del lado del grupo carbonilo (protonado) al que esté unido, el grupo —OH del hemiacetal puede estar dirigido hacia arriba o hacia abajo. Estas dos orientaciones del grupo —OH del hemiacetal dan lugar a los productos diastereoméricos denominados **anómeros**. En la Figura 23.7 se representan los anómeros de la glucosa.

Al átomo de carbono hemiacetálico se le denomina **carbono anomérico**, que se identifica fácilmente ya que es el único átomo de carbono que va enlazado a dos oxígenos, y a su grupo —OH se le denomina grupo hidroxilo anomérico. En la Figura 23.7 se puede observar que el anómero con el hidroxilo anomérico —OH hacia abajo (axial) se le denomina anómero α (alfa), mientras que al que tiene el grupo anomérico —OH hacia arriba (ecuatorial) se le denomina anómero β (beta). Los anómeros α y β de la mayoría de las aldohexosas se pueden representar recordando que la forma β de la glucosa (β-D-glucopiranosa) tiene todos sus sustituyentes en posiciones ecuatoriales. Para representar un anómero α, sólo se ha de mover el grupo anomérico —OH a la posición axial.

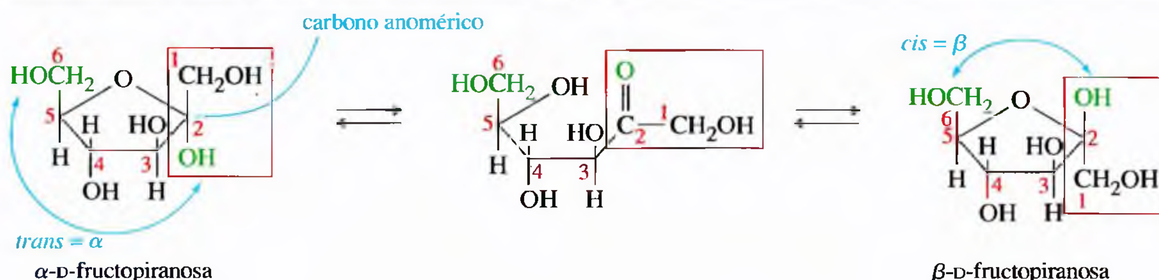
Otra forma de recordar los anómeros es observar que el anómero α tiene su grupo hidroxilo anomérico en posición *trans* respecto al grupo terminal —CH_2OH, mientras que en el anómero β se encuentra en posición *cis*. Esta regla se puede aplicar a todos los azúcares, tanto para la serie D como para la serie L, y también a las furanosas. En la Figura 23.8 se representan los dos anómeros de la fructosa, cuyo carbono anomérico se encuentra en C2. El anómero α tiene el hidroxilo anomérico —OH hacia abajo, en posición *trans* respecto al grupo terminal —CH_2OH, mientras que en el anómero β se encuentra hacia arriba, en posición *cis* respecto al grupo terminal —CH_2OH.

PROBLEMA 23.14

Represente los siguientes monosacáridos, utilizando las conformaciones de silla para las piranosas y las proyecciones de Haworth para las furanosas.
(a) α-D-manopiranosa (epímero en C2 de la glucosa).
(b) β-D-galactopiranosa (epímero en C4 de la glucosa).
(c) β-D-alopiranosa (epímero en C3 de la glucosa).
(d) α-D-arabinofuranosa.
(e) β-D-ribofuranosa (epímero en C2 de la arabinosa).



▲ Figura 23.7
Anómeros de la glucosa. En el anómero α, el grupo hidroxilo del carbono anomérico (hemiacetal) está hacia abajo (axial) y en el anómero β hacia arriba (ecuatorial). El anómero β de la glucosa tiene todos sus sustituyentes en posiciones ecuatoriales.



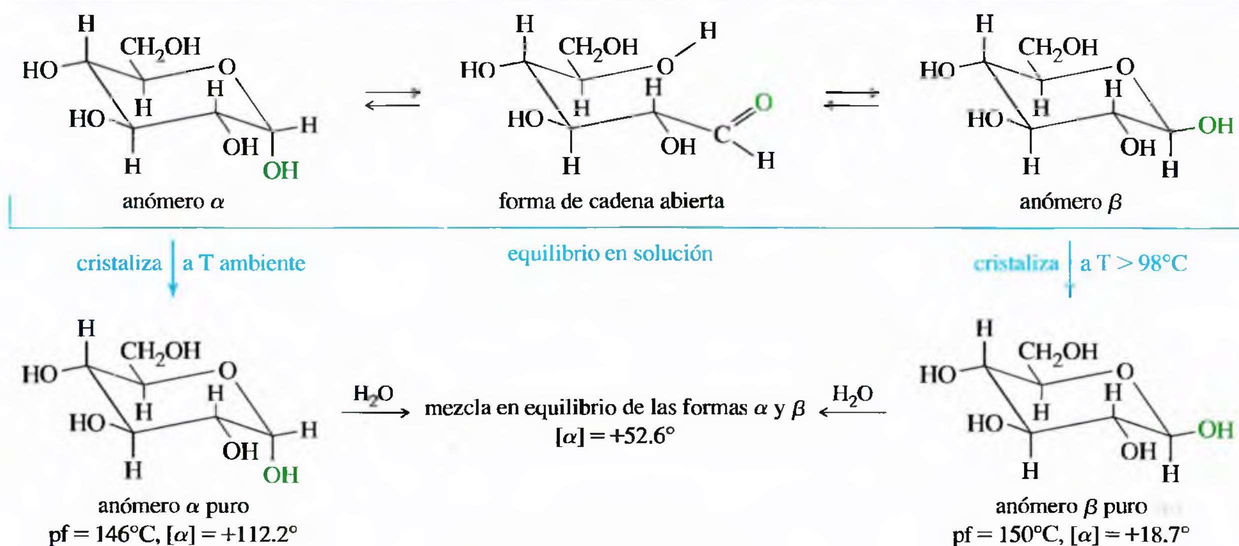
▲ **Figura 23.8**
El anómero α de la fructosa tiene el grupo anomérico —OH hacia abajo, en posición *trans* respecto al grupo —CH_2OH terminal.
El anómero β tiene el grupo anomérico hidroxilo hacia arriba, en posición *cis* respecto al grupo terminal —CH_2OH.

Propiedades de los anómeros: mutarrotación Como los anómeros son diasteréomeros, generalmente tienen propiedades diferentes; por ejemplo, la α-D-glucopiranosa tiene un punto de fusión de 146°C y una rotación específica de +112.2°, mientras que la β-D-glucopiranosa tiene un punto de fusión de 150°C y una rotación específica de +18.7°. Cuando se cristaliza glucosa que se encuentra en disolución acuosa a temperatura ambiente, se obtiene α-D-glucopiranosa pura, pero si se hace que el agua se evapore a temperatura superior a 98°C, se obtienen cristales puros de β-D-glucopiranosa (Figura 23.9).

En cada uno de estos casos, *toda* la glucosa cristaliza en la forma del anómero más favorecido. En la solución, los dos anómeros están en equilibrio a través de una pequeña cantidad de la forma de silla abierta y este equilibrio proporciona el anómero que va cristalizando.

Cuando se disuelve uno de los anómeros en agua, se observa un cambio interesante en la rotación específica. Cuando se disuelve el anómero α, su rotación específica va gradualmente decreciendo desde un valor inicial de +112.2° hasta +52.6°. Cuando se disuelve el anómero β, su rotación específica va aumentando desde +18.7° hasta +52.6°. Este

Muchos diabéticos tienen niveles de glucosa en sangre que se mantienen elevados durante largo tiempo. La glucosa, en forma de cadena abierta, condensa con los grupos amino de las proteínas. Esta glicosilación de las proteínas puede producir algunos de los efectos crónicos de la diabetes.



▲ **Figura 23.9**
Una solución acuosa de D-glucosa contiene una mezcla en equilibrio de α-D-glucopiranosa y β-D-glucopiranosa, y un intermedio de cadena abierta. La cristalización por debajo de 98°C da el anómero alfa y la cristalización por encima de 98°C da el anómero beta.

cambio («mutación») en la rotación específica se denomina **mutarrotación**. La mutarrotación se produce, ya que los dos anómeros se interconvierten en la solución. Cuando cualquiera de los anómeros puros se disuelve en agua, su rotación cambia gradualmente a una rotación intermedia que se obtiene a partir de las concentraciones en el equilibrio de los anómeros. La rotación específica de la glucosa generalmente se considera de +52.6°, valor que se obtiene de la mezcla en equilibrio de los anómeros. El signo positivo de esta rotación es el origen de la palabra *dextrosa*, nombre común que se utilizaba para la glucosa.

PROBLEMA RESUELTO 23.2

Calcule la proporción del anómero α y del anómero β que ha de haber en una mezcla en equilibrio con una rotación específica de +52.6°.

SOLUCIÓN

Si la fracción de glucosa presente como anómero α ($[\alpha] = +112.2°$) es a, la fracción de anómero β ($[\alpha] = +18.7°$) es b y la rotación de la mezcla es de +52.6°, se tendrá que:

$$a(+112.2°) + b(+18.7°) = +52.6°$$

Hay muy poca cantidad de la forma de silla abierta, por lo que la fracción de anómero α (a) más la fracción de anómero β (b) podrían aproximarse, sin gran error, a la cantidad total de glucosa:

$$a + b = 1 \quad \text{o} \quad b = 1 - a$$

Sustituyendo $(1 - a)$ por b en la primera ecuación:

$$a(112.2°) + (1 - a)(18.7°) = 52.6°$$

Si se resuelve la ecuación, se obtiene un valor de $a = 0.36$, o 36%, por lo que b ha de ser $(1 - 0.36) = 0.64$, o 64%; es decir, las cantidades de los dos anómeros presentes en el equilibrio son:

anómero α, 36%   anómero β, 64%

Si se tiene en cuenta que el grupo hidroxilo anomérico es axial en el anómero α y ecuatorial en el anómero β, es lógico que el anómero β, más estable, sea el que predomine.

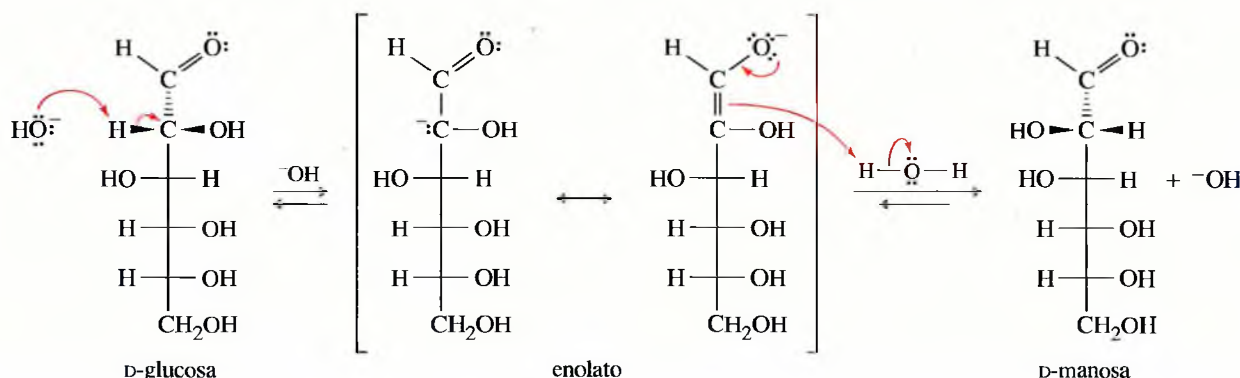
PROBLEMA 23.15

De la misma forma que la glucosa, la galactosa presenta mutarrotación cuando se disuelve en agua. La rotación específica de la α-D-galactopiranosa es de +150.7°, mientras que la del anómero β es +52.8°. Cuando cualquiera de los anómeros se disuelve en agua, la rotación específica va cambiando gradualmente hacia +80.2°. Determine los porcentajes de los dos anómeros presentes en el equilibrio.

23.8 Reacciones de los monosacáridos: reacciones secundarias en medio básico

Los azúcares son compuestos multifuncionales que pueden experimentar reacciones características de cualquiera de los grupos funcionales. La mayoría de los azúcares se encuentran en forma de hemiacetales cíclicos, aunque en disolución se encuentran en equilibrio con la forma aldehído o cetona de silla abierta, por esta razón, la mayor parte de los azúcares experimentan las reacciones de las cetonas, de los aldehídos y de los alcoholes. Sin embargo, los reactivos que se suelen utilizar con los compuestos multifuncionales a veces dan lugar a reacciones secundarias no deseadas en los azúcares, por lo que para los azúcares se han desarrollado reacciones que permiten evitar este tipo de reacciones secundarias no deseadas. En las reacciones de los azúcares sencillos, generalmente se

MECANISMO Epimerización de la glucosa catalizada por una base



▲ **Figura 23.10**
En condiciones básicas, se pierde la estereoquímica del átomo de carbono que está al lado del grupo carbonilo.

representarán las formas de silla abierta ya que, con frecuencia, la pequeña cantidad de ésta que existe en el equilibrio es la que reacciona.

Epimerización y reordenamiento enodiol Uno de los aspectos más importantes de la química de los azúcares, en la mayoría de los casos, es la incapacidad de utilizar reactivos básicos, ya que producen reacciones secundarias no deseadas. Dos reacciones secundarias muy frecuentes en la catálisis básica son la epimerización y el reordenamiento enodiol.

En condiciones básicas, el protón alfa respecto al grupo carbonilo aldehído (o cetona) se elimina de forma reversible (Figura 23.10). En el ión enolato resultante, C2 ya no es asimétrico y se pierde su estereoquímica. La reprotonación se puede producir a cualquier lado del enolato, dando lugar a cualquiera de las dos configuraciones. El resultado es una mezcla en equilibrio del azúcar original y de su epímero en C2. Al obtenerse una mezcla de epímeros, a este cambio estereoquímico se le denomina **epimerización**. En la Figura 23.10 se representa la rápida epimerización de la glucosa, catalizada por una base, a una mezcla de glucosa y su epímero en C2, la manosa.

PROBLEMA 23.16

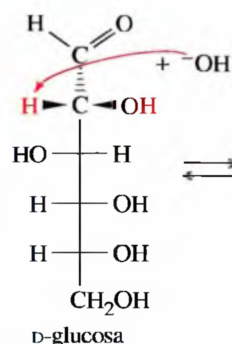
Proponga un mecanismo para la epimerización de la eritrosa, catalizada por una base, a una mezcla de eritrosa y treosa.

Otra reacción secundaria, catalizada por una base, es el **reordenamiento enodiol**, en el que el grupo carbonilo de la cadena cambia de posición (Figura 23.11). Si el ión enolato formado por la eliminación de un protón en C2 se reprotona en el oxígeno de C1, se obtiene un intermedio **enodiol**. La eliminación de un protón del oxígeno de C2 del enodiol y la reprotonación en C1 da lugar a la fructosa, una cetosa.

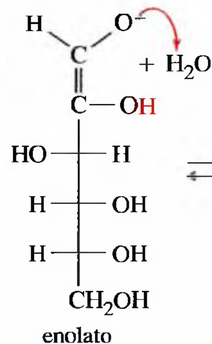
En condiciones fuertemente básicas, la combinación de reordenamientos enodiol y de epimerización da lugar a una mezcla compleja de azúcares. Excepto cuando se usan azúcares protegidos, en la mayoría de las reacciones de los azúcares se utilizan reactivos ácidos o neutros para evitar las reacciones secundarias.

MECANISMO Reordenamientos enodiol catalizados por una base

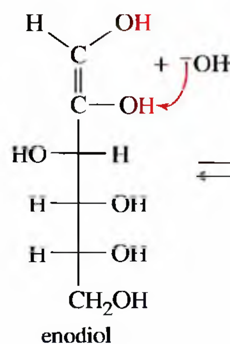
Paso 1: eliminación del protón α.



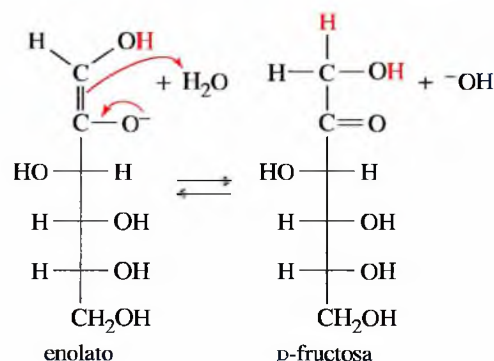
Paso 2: reprotonación en el O.



Paso 3: desprotonación del O de C2.



Paso 4: reprotonación en C1.



▲ **Figura 23.11**
En condiciones básicas, el grupo carbonilo se puede isomerizar a otros átomos de carbono. Las aldosas están en equilibrio con las cetosas vía intermedios enodiol.

PROBLEMA 23.17

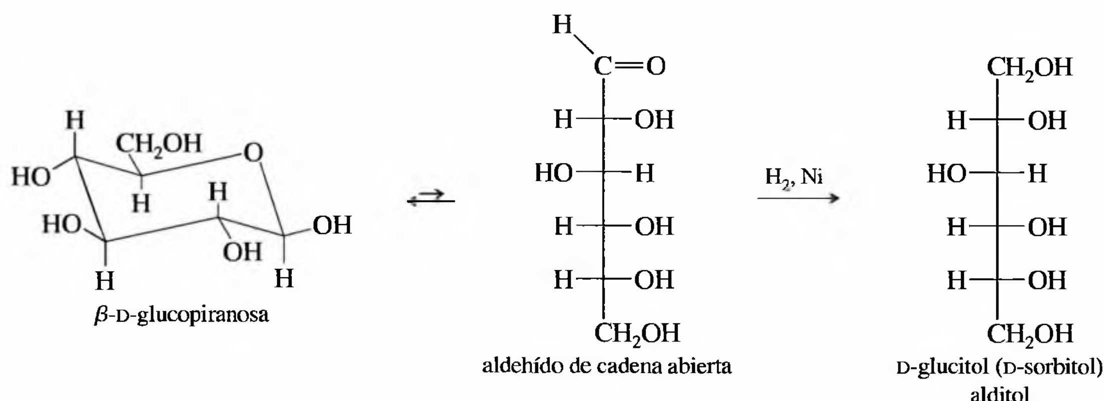
Explique cómo se puede epimerizar en C3 la fructosa, en condiciones básicas.

PROBLEMA 23.18

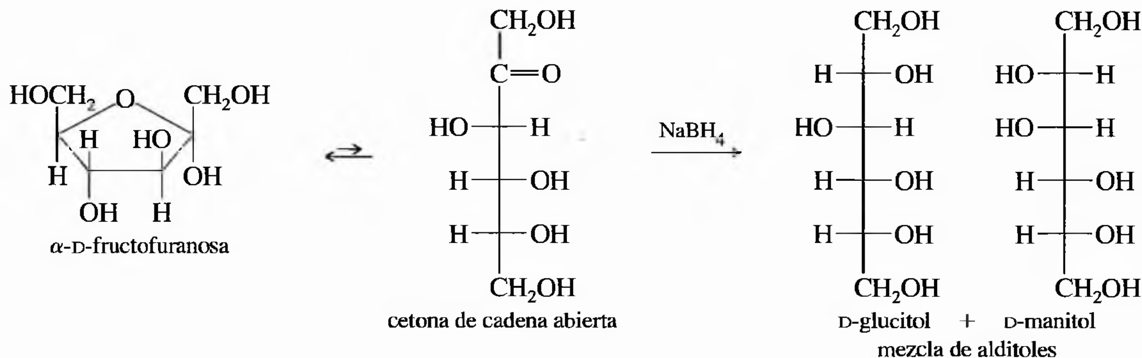
Explique mediante otro reordenamiento enodiol cómo se puede mover el grupo carbonilo de C2 de la fructosa al carbono C3.

23.9 Reducción de los monosacáridos

De la misma forma que otros aldehídos y cetonas, las aldosas y las cetosas se pueden reducir a los polialcoholes correspondientes, denominados **alcoholes de azúcares** o **alditoles**. Los reactivos que se utilizan con más frecuencia son el borohidruro de sodio o la hidrogenación catalítica (utilizando níquel como catalizador). Los alditoles se nombran añadiendo el sufijo *-itol* a la raíz del nombre del azúcar. En la siguiente ecuación se representa la reducción de la glucosa a glucitol, también conocido como *sorbitol*.



La reducción de una cetosa origina un átomo de carbono asimétrico nuevo, que se forma en cualquiera de las dos configuraciones, por lo que se forman dos epímeros. Por ejemplo, la reducción de la fructosa da lugar a una mezcla de glucitol y manitol.



Los alcoholes de los azúcares se utilizan mucho en la industria, principalmente como aditivos alimentarios y como sustitutos del azúcar. Al glucitol también se le denomina *sorbitol,* ya que se aisló de los frutos del árbol llamado serbal de los cazadores, *Sorbus aucuparia*. Industrialmente, el sorbitol se obtiene mediante la hidrogenación catalítica de la glucosa. El sorbitol se utiliza como sustituto del azúcar, como agente humidificador y como sustancia de partida para la obtención de la vitamina C. El manitol se aisló de los exudados de la planta *maná* (famosa en la Biblia), origen de la palabra *manosa* y *manitol.* El manitol se puede obtener comercialmente a partir de las algas o mediante la hidrogenación catalítica de la manosa. El galactitol (*dulcitol*) también se puede obtener a partir de muchas plantas o mediante la hidrogenación catalítica de la galactosa.

PROBLEMA 23.19

Cuando se trata la D-glucosa con borohidruro de sodio, se obtiene glucitol, ópticamente activo; sin embargo, cuando se reduce la D-galactosa, ópticamente activa, el producto es ópticamente inactivo. Explique esta pérdida de actividad óptica.

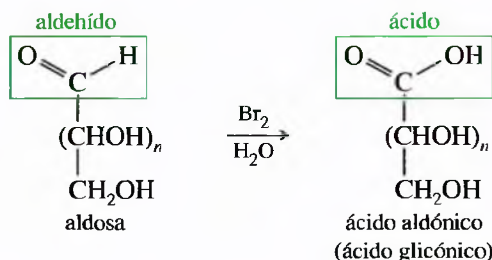
PROBLEMA 23.20

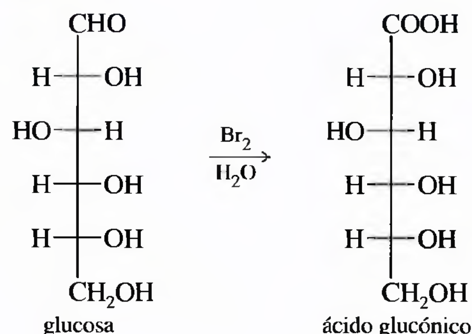
Emil Fischer sintetizó L-gulosa, una aldohexosa inusual que se reduce a D-glucitol. Sugiera una estructura para este azúcar L y explique por qué la L-gulosa da lugar al mismo alditol que la D-glucosa. (*Sugerencia:* el D-glucitol tiene grupos —CH_2OH a ambos extremos. *Cualquiera* de estos grupos de alcohol primario podría haberse originado a partir de la reducción de un aldehído.)

23.10 Oxidación de los monosacáridos. Los azúcares reductores

Los monosacáridos se pueden oxidar por una gran variedad de reactivos. El grupo aldehído de una aldosa se oxida fácilmente. Algunos reactivos también oxidan de forma selectiva al grupo terminal —CH_2OH del extremo de la molécula. La oxidación se utiliza para identificar los grupos funcionales de un azúcar, para ayudar a determinar su estereoquímica y como parte de la síntesis que transforma un azúcar en otro.

Agua bromada El agua bromada oxida el grupo aldehído de una aldosa a ácido carboxílico. Se utiliza para esta oxidación porque no oxida a los grupos alcohol del azúcar y no oxida a las cetosas. Además, el agua bromada es ácida y no produce epimerización o reordenamiento del grupo carbonilo. Como el agua bromada oxida las aldosas pero no a las cetosas, es una buena prueba para distinguir las aldosas de las cetosas. El producto de la oxidación con agua bromada es un **ácido aldónico** (anteriormente: **ácido glicónico**); por ejemplo, el agua bromada oxida a la glucosa a ácido glucónico.

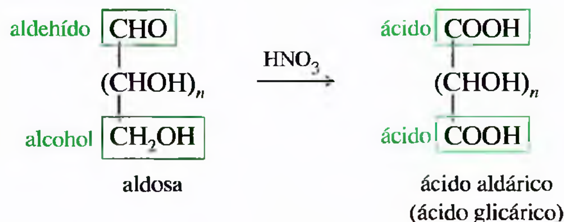


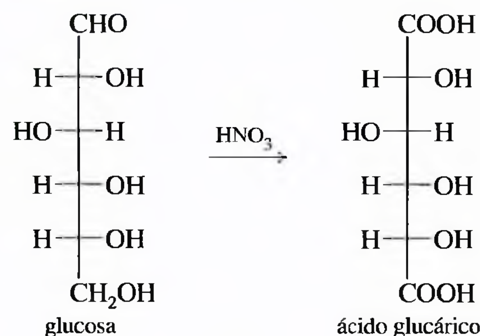


PROBLEMA 23.21

Represente y nombre los productos de la oxidación con agua bromada de:
(a) D-manosa **(b)** D-galactosa **(c)** D-fructosa

Ácido nítrico El ácido nítrico es un agente oxidante más fuerte que el agua bromada, oxidando tanto al grupo aldehído como al grupo terminal —CH_2OH de una aldosa a ácidos carboxílicos. Al ácido dicarboxílico que se obtiene se le denomina **ácido aldárico** (anteriormente: **ácido glicárico** o **ácido sacárico**); por ejemplo, el ácido nítrico oxida a la glucosa a ácido glucárico.





Los diabéticos tienen que controlar sus niveles de glucosa en sangre varias veces al día. Un equipo de diagnóstico normalmente utiliza la oxidación enzimática de la glucosa para determinar su concentración. Se trata una tira de papel con glucosa oxidasa, que cataliza específicamente la oxidación del grupo aldehído con el oxígeno del aire. Los productos que se obtienen son el ácido glucónico y peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno oxida a un indicador presente en la misma tira de papel y produce un cambio de color.

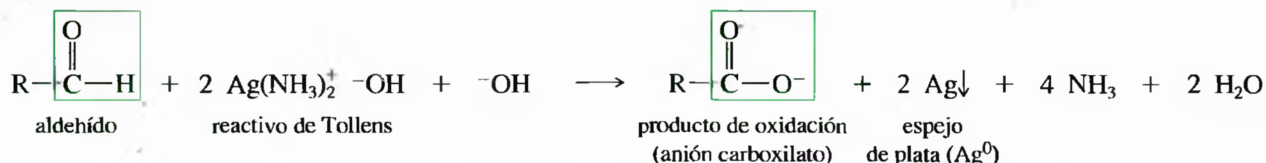
PROBLEMA 23.22

Represente y nombre los productos de la oxidación con ácido nítrico de:
(a) D-manosa **(b)** D-galactosa

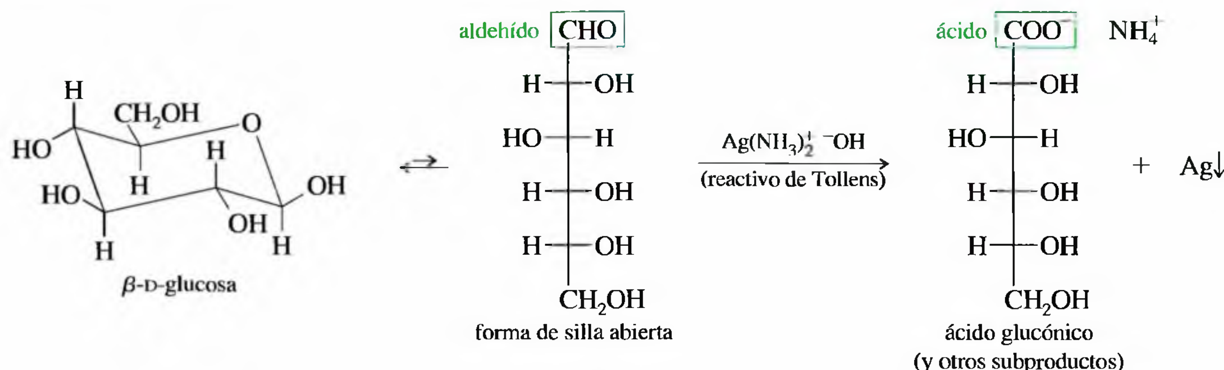
PROBLEMA 23.23

Se sabe que dos azúcares **A** y **B** son glucosa y galactosa, pero no se sabe cuál es cada uno. Cuando se tratan con ácido nítrico, **A** da lugar a un ácido aldárico ópticamente inactivo, mientras que **B** da lugar a un ácido aldárico ópticamente activo. ¿Qué azúcar es la glucosa y cuál es la galactosa?

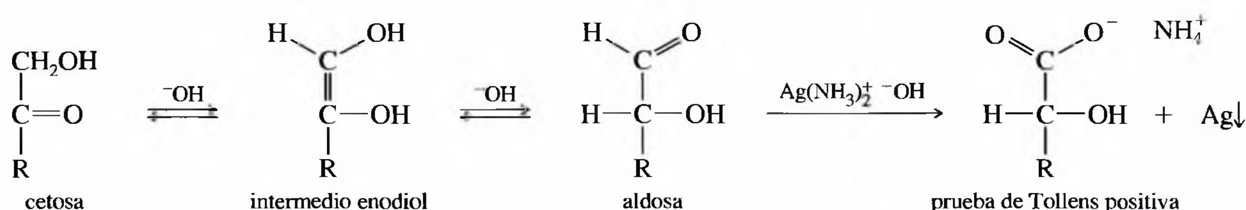
El ensayo de Tollens La *prueba de Tollens* sirve para identificar los aldehídos, los cuales reaccionan con el reactivo de Tollens para oxidarse hasta carboxilatos, depositando plata metálica, normalmente en forma de espejo de plata, sobre las paredes interiores del recipiente.



En su forma de silla abierta, la aldosa tiene un grupo aldehído, que reacciona con el reactivo de Tollens para dar lugar a un ácido aldónico y la formación de un espejo de plata; sin embargo, esta oxidación no es una buena síntesis del ácido aldónico, ya que el reactivo de Tollens es fuertemente básico, y promueve la epimerización y los reordenamientos enodiol. A los azúcares que reducen al reactivo de Tollens se les denomina **azúcares reductores**.



La prueba de Tollens no puede diferenciar entre aldosas y cetosas, ya que el reactivo de Tollens básico promueve los reordenamientos enodiol. En condiciones básicas, la forma de silla abierta de una cetosa se puede isomerizar a una aldosa, que sí da positiva la prueba de Tollens.

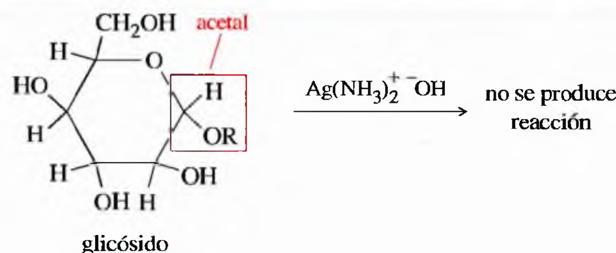


23.11 Los azúcares no reductores: formación de glicósidos

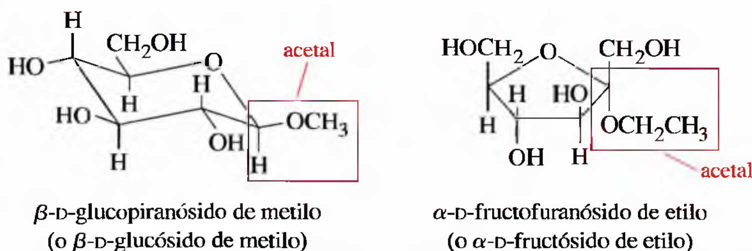
¿Por qué el reactivo de Tollens se considera un buen reactivo si no diferencia las aldosas de las cetosas? Esto se debe a que el reactivo de Tollens tiene que reaccionar con la forma de silla abierta del azúcar, que tiene un grupo aldehído o cetona libre. Si la forma cíclica no se puede abrir para que el grupo carbonilo esté libre, el azúcar no reacciona con el reactivo de Tollens. Los hemiacetales se abren con facilidad, pero los acetales son estables en condiciones neutras o básicas (Sección 18.18). Si el grupo carbonilo se encuentra en la forma de un acetal cíclico, la forma cíclica no se puede abrir, por lo que el grupo carbonilo no está libre y el azúcar da negativa la prueba de Tollens (Figura 23.12).

A los azúcares en forma de acetales se les denomina **glicósidos** y se nombran utilizando el sufijo *-ósido*. Por ejemplo, un glicósido de la glucosa sería un **glucósido** y, si fuera un anillo de seis miembros, sería un *glucopiranósido*. De forma similar, un glicósido de la ribosa sería un *ribósido* y, si fuera un anillo de cinco miembros, sería un *ribofuranósido*. En general, un azúcar cuyo nombre acaba en *-ósido* no es reductor. Los glicósidos, al encontrarse como acetales estables en lugar de como hemiacetales, no se pueden abrir de forma espontánea a su forma de cadena abierta y no se produce mutarrotación, sino que se encuentran en una forma anomérica determinada.

Podemos resumir diciendo que la prueba de Tollens diferencia los azúcares reductores de los no reductores. Los azúcares reductores (aldosas y cetosas) que forman hemiacetales y están en equilibrio con la forma abierta (y son susceptibles de sufrir mutarrotación y reordenamientos enodiol) dan positivo el ensayo de Tollens; sin embargo, estos azúcares reductores, cuando están en forma de acetales (glicósidos) dan negativo el ensayo de Tollens y no sufren mutarrotación.



Ejemplos de azúcares no reductores



β-D-glucopiranósido de metilo (o β-D-glucósido de metilo)

α-D-fructofuranósido de etilo (o α-D-fructósido de etilo)

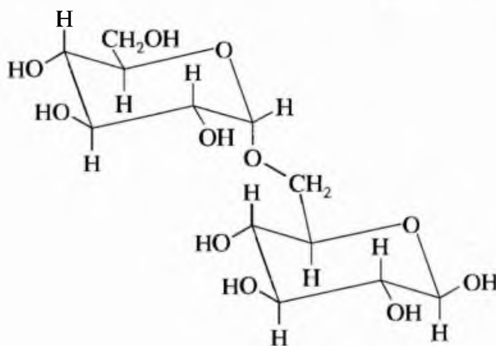
▶ **Figura 23.12**
Los azúcares que se encuentran en la forma de acetales son estables frente al reactivo de Tollens y son azúcares no reductores. A estos azúcares en forma acetálica se les denomina glicósidos.

PROBLEMA 23.24

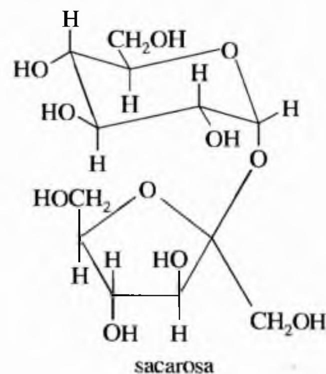
¿Cuáles de los siguientes azúcares son reductores? Comente por qué se utiliza el nombre de *sacarosa* para el azúcar de mesa.

(a) α-D-galactopiranósido de metilo
(b) β-L-idopiranosa (aldohexosa)
(c) α-D-alopiranosa
(d) β-D-ribofuranósido de etilo

(e)



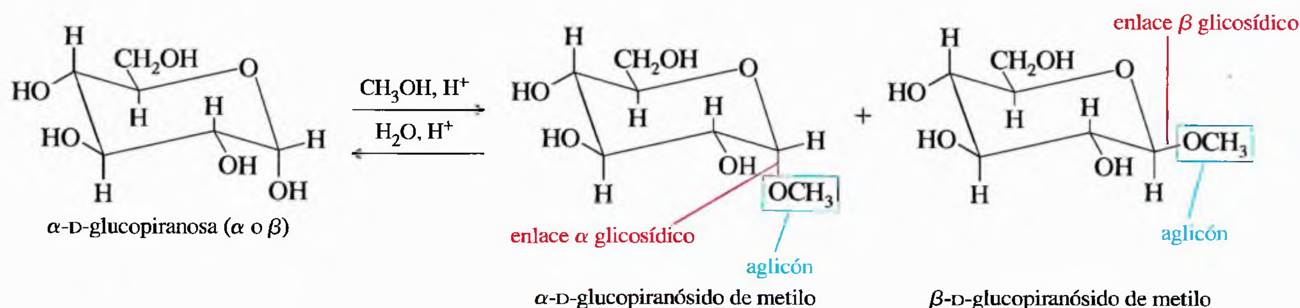
(f)



PROBLEMA 23.25

Represente las estructuras de los compuestos de los apartados (a), (c) y (d) del Problema 23.24. La alosa es el epímero en C3 de la glucosa y la ribosa el epímero en C2 de la arabinosa.

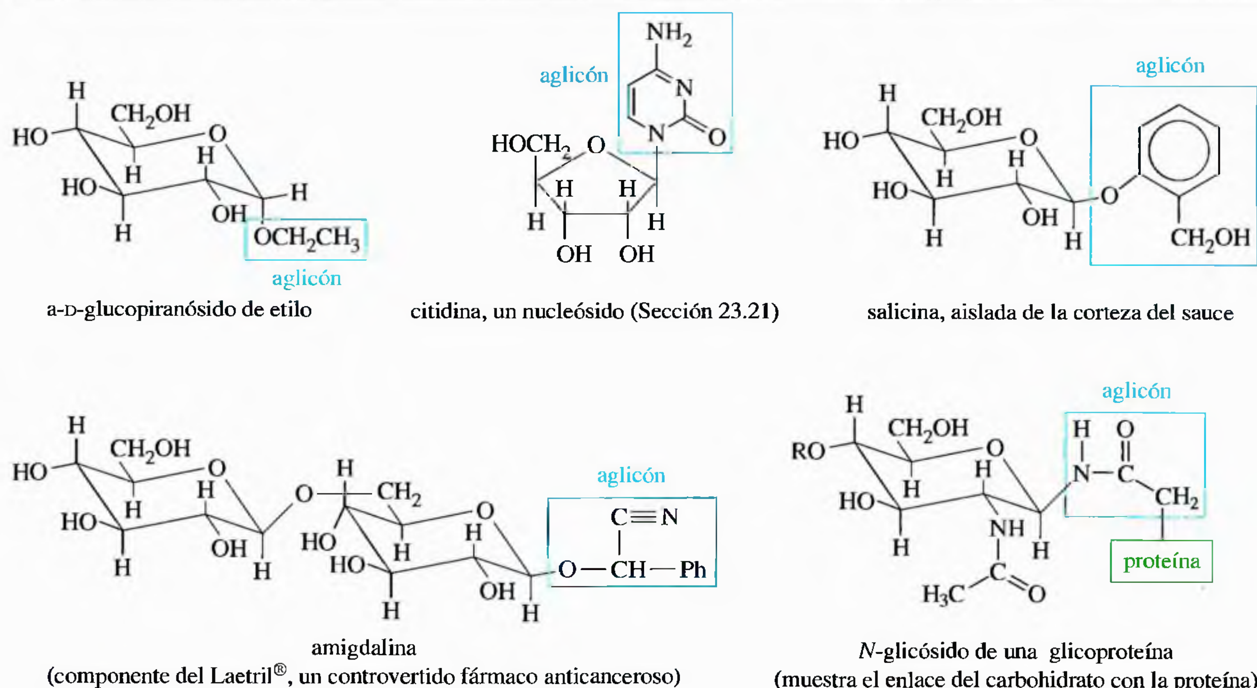
Formación de glicósidos En la Sección 18.18 se vio cómo los aldehídos y las cetonas se pueden transformar en acetales mediante el tratamiento con un alcohol y utilizando un ácido como catalizador. En estas condiciones las aldosas y las cetosas también se transforman en los acetales denominados glicósidos. Independientemente del anómero que se utilice como sustancia de partida, en estas condiciones ácidas se forman los dos anómeros del glicósido (en una mezcla en equilibrio), predominando el anómero más estable. Por ejemplo, la reacción de la glucosa con metanol, catalizada por un ácido, da lugar a una mezcla de glucósidos de metilo.



De la misma forma que otros acetales, los glicósidos son estables en condiciones básicas, pero en medio ácido acuoso se hidrolizan, dando lugar a un azúcar libre y un alcohol.

Un **aglicón** es el grupo que va enlazado al átomo de carbono anomérico de un glicósido; por ejemplo, el metanol es el aglicón en un glicósido de metilo. Muchos aglicones van enlazados por un átomo de oxígeno, mientras que otros lo hacen a través de un átomo de nitrógeno u otro heteroátomo. En la Figura 23.13 se representan las estructuras de algunos glicósidos con diferentes aglicones.

Los disacáridos y los polisacáridos son glicósidos en los que el alcohol que forma el enlace glicósido es un grupo —OH de otro monosacárido. Los disacáridos y polisacáridos se estudiarán en las Secciones 23.28 y 23.19.



▲ Figura 23.13
El grupo enlazado al carbono anomérico de un glicósido se denomina aglicón. Algunos aglicones están enlazados a través de un átomo de oxígeno (acetal) y otros están enlazados a través de otros átomos, tales como el nitrógeno.

PROBLEMA 23.26

El mecanismo de formación de un glicósido es igual a la segunda parte del mecanismo de formación de un acetal. Proponga un mecanismo para la formación del β-D-glucopiranósido de metilo.

PROBLEMA 23.27

Represente los productos que se obtienen a partir de la hidrólisis de la amigdalina en ácido diluido. Explique por qué la amigdalina puede ser tóxica para la las células tumorales (y posiblemente para otras células).

PROBLEMA 23.28

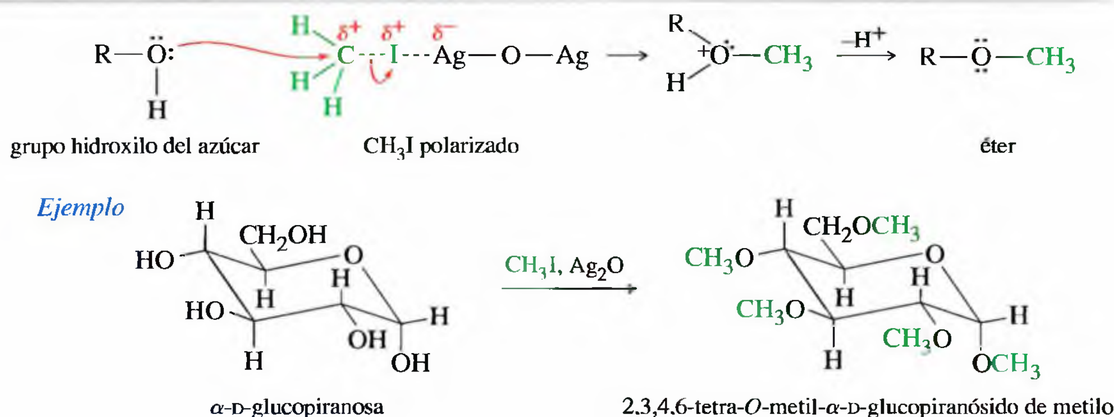
Cuando se trata cualquiera de los anómeros de la fructosa con exceso de etanol, en presencia de HCl como catalizador, se obtiene una mezcla de anómeros α y β del D-fructofuranósido de etilo. Represente las sustancias de partida, los reactivos y los productos de esta reacción. Rodee con un círculo el aglicón de cada producto.

23.12 Formación de éteres y ésteres

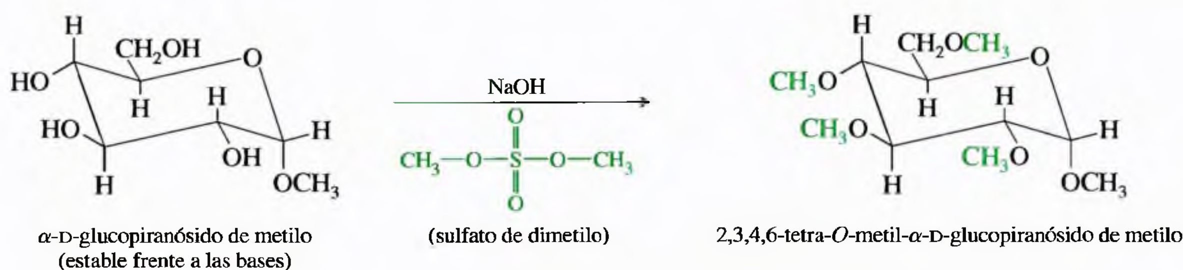
Los azúcares, al contener varios grupos hidroxilo, son muy solubles en agua y bastante insolubles en disolventes orgánicos. Los azúcares recristalizan con dificultad a partir de disoluciones acuosas ya que suelen formar soluciones sobresaturados viscosas (jarabes), tales como la miel y las melazas. Si se alquilan los grupos hidroxilos para formar éteres, los azúcares se comportan igual que los compuestos orgánicos más simples. Los éteres son solubles en disolventes orgánicos y se purifican fácilmente utilizando métodos sencillos como la recristalización o la cromatografía.

Cuando se trata un azúcar con yoduro de metilo y óxido de plata, sus grupos hidroxilo se transforman en éteres metílicos. El óxido de plata polariza el enlace H_3C—I, haciendo fuertemente electrofílico el carbono del grupo metilo. El ataque del grupo —OH del carbohidrato, seguido de desprotonación, da lugar al éter. En la Figura 23.14 se puede observar cómo el grupo hidroxilo anomérico también se transforma en éter. Si se controlan cuidadosamente las condiciones, el enlace hemiacetálico C—O no se rompe y se conserva la configuración del carbono anomérico.

El método más frecuente para obtener éteres sencillos consiste en la síntesis de éteres de Williamson, pero esta síntesis incluye un ión alcóxido fuertemente básico y, en estas condiciones básicas, un azúcar simple se isomerizaría y descompondría. Se puede utilizar un método de Williamson modificado si primero se transforma el azúcar en un glicósido (por tratamiento con un alcohol y con un catalizador ácido). El glicósido es un acetal, por lo que es estable frente a las bases. Cuando se trata un glicósido con hidróxido de sodio y yoduro de metilo o sulfato de dimetilo, se obtiene el carbohidrato metilado.



▲ Figura 23.14
Cuando se trata una aldosa o una cetosa con yoduro de metilo y óxido de plata se obtiene el azúcar, con todos sus hidroxilos (—OH) totalmente metilados. Si las condiciones se controlan cuidadosamente, la estereoquímica del carbono anomérico se suele conservar.



PROBLEMA 23.29

Proponga un mecanismo para la metilación de cualquiera de los grupos hidroxilo del α-D-glucopiranósido de metilo, utilizando NaOH y sulfato de dimetilo.

PROBLEMA 23.30

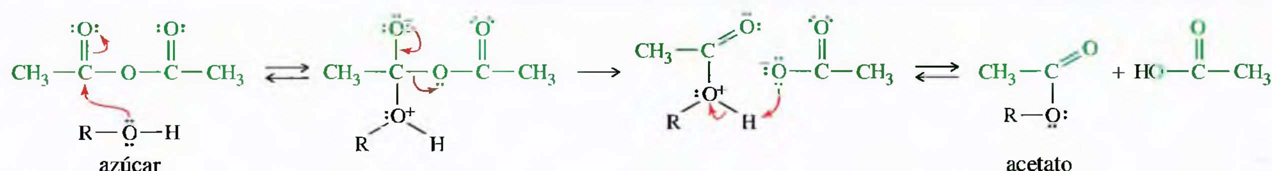
Represente los productos que se obtendrán a partir de la reacción de los siguientes azúcares con yoduro de metilo y óxido de plata.

(a) α-D-fructofuranosa **(b)** β-D-galactopiranosa

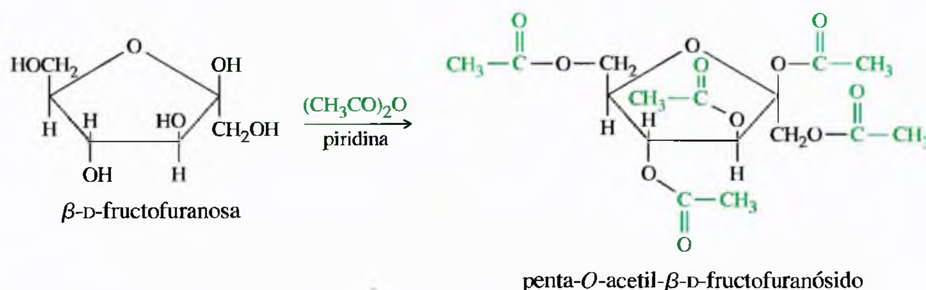
La oxidación de la glucosa en C-6 da lugar a ácido glucurónico. Este ácido se enlaza a muchos metabolitos para formar un derivado llamado glucurónido, muy soluble en agua, que se excreta con facilidad, facilitando la eliminación de los metabolitos.



Formación de ésteres Otra forma de transformar azúcares en derivados fácilmente manejables es acilar los grupos hidroxilo para formar ésteres. Los ésteres de los azúcares se cristalizan y purifican con facilidad, y se disuelven en disolventes orgánicos. Cuando los azúcares se tratan con anhídrido acético y piridina (catalizador básico suave), los grupos hidroxilo se acetilan, tal como se indica en la Figura 23.15. En esta reacción, se acetilan todos los grupos hidroxilo, incluyendo el del hemiacetal del carbono anomérico. El enlace anomérico C—O no se rompe en la acilación y, generalmente, se conserva la estereoquímica del átomo de carbono anomérico. Si se parte de un anómero puro α o β, el producto es el correspondiente anómero del acetato.



Ejemplo



▲ Figura 23.15

El anhídrido acético y la piridina transforman todos los grupos hidroxilo de un azúcar en acetatos. Generalmente se conserva la estereoquímica del carbono anomérico.

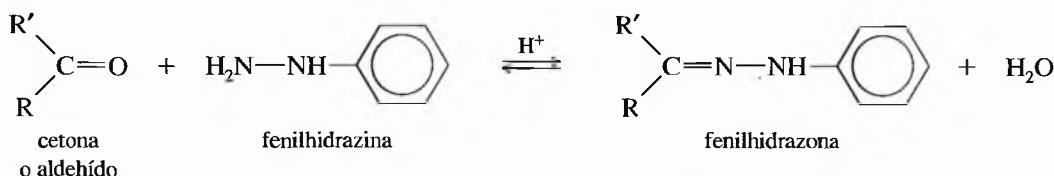
PROBLEMA 23.31

Prediga qué productos se forman cuando los azúcares siguientes reaccionan con anhídrido acético y piridina.

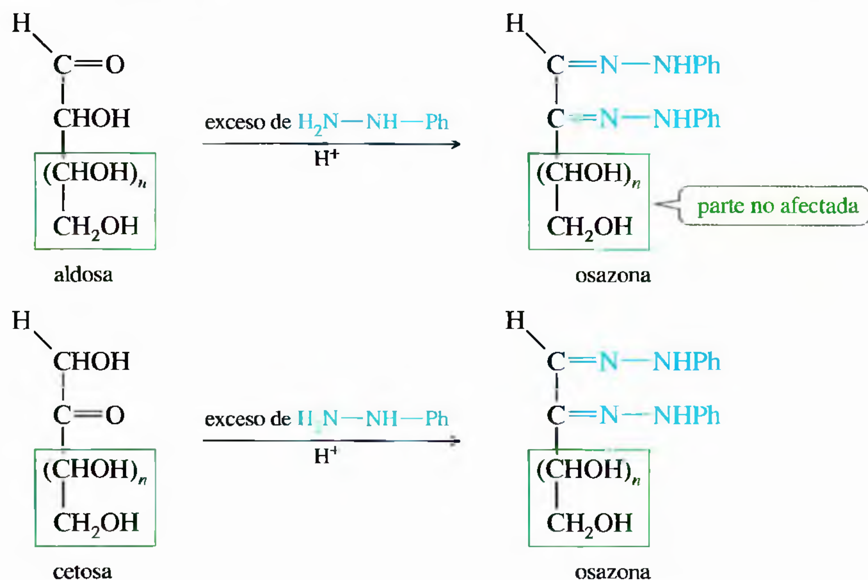
(a) α-D-glucopiranosa **(b)** β-D-ribofuranosa

23.13 Reacciones con fenilhidrazina: formación de osazonas

Uno de los mejores métodos para obtener derivados de cetonas y aldehídos consiste en transformarlos en hidrazonas, especialmente en fenilhidrazonas y 2,4-dinitrofenilhidrazonas (Sección 18.17). En sus experiencias sobre las estructuras de los azúcares, Emil Fischer utilizó y sintetizó con frecuencia derivados de la fenilhidrazona. De hecho, el constante uso de fenilhidrazina le produjo la muerte en 1919, debido al envenenamiento crónico con ésta.



Sin embargo, los azúcares no forman los derivados de fenilhidrazona que se podría esperar. Dos moléculas de fenilhidrazina condensan con cada molécula del azúcar para dar lugar a una **osazona**, en la que C1 y C2 se han transformado en fenilhidrazonas. El término *osazona* deriva del sufijo *-oso* de un azúcar y el final de la palabra hidr*azona*. La mayoría de las osazonas cristalizan con facilidad, con unos puntos de fusión característicos. Los puntos de fusión de las osazonas son datos importantes para la identificación y comparación de los azúcares.



En la formación de una osazona, C1 y C2 se transforman en fenilhidrazonas, por lo tanto, una cetosa da lugar a la misma osazona que la aldosa con el mismo número de carbonos. También se puede observar que en la fenilhidrazona se pierde la estereoquímica en C2, es decir, los epímeros en C2 dan lugar a la misma osazona.

SUGERENCIA

PARA RESOLVER PROBLEMAS

Si dos aldosas forman la misma osazona, son epímeras en C2. Si una aldosa y una cetosa forman la misma osazona, tienen la misma estructura en todos sus carbonos excepto en C1 y C2.

PROBLEMA 23.32

(a) Indique cómo la D-glucosa, D-manosa y D-fructosa dan lugar a la misma osazona. Represente la estructura y estereoquímica de esta osazona.

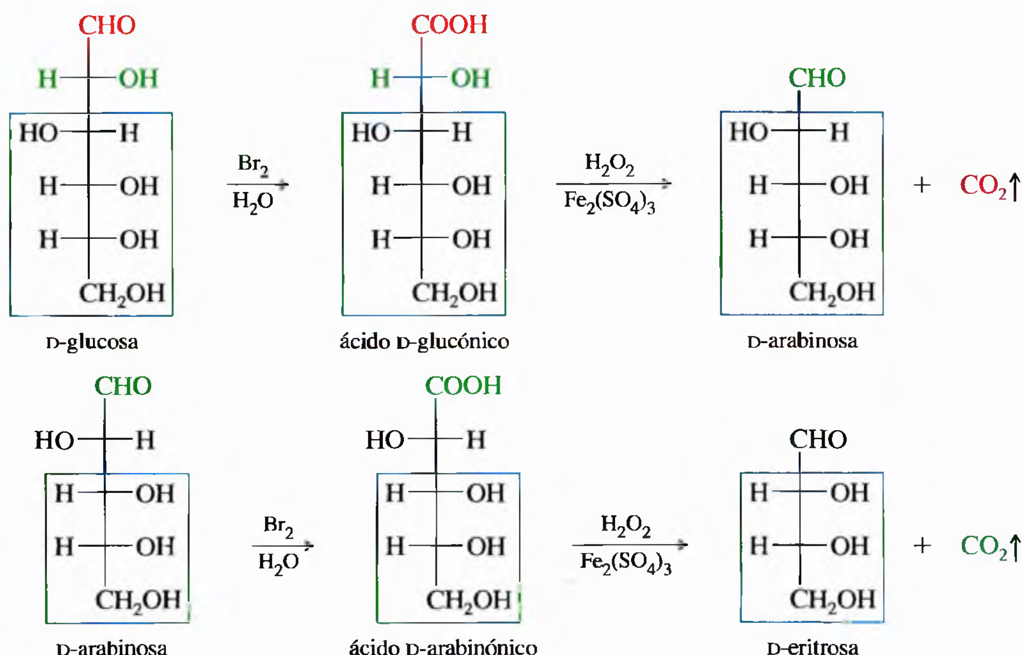
(b) La D-talosa es una aldohexosa que da lugar a la misma osazona que la D-galactosa. Represente la estructura de la D-talosa y la estructura de su osazona.

23.14 Acortamiento de la cadena: degradación de Ruff

Al hablar de los azúcares D y L, se mencionó brevemente un método para acortar la cadena de una aldosa, eliminando el átomo de carbono del grupo aldehído de la parte superior de la proyección de Fischer. A esta reacción de eliminación de uno de los átomos de carbono se le denomina **degradación**.

El método más frecuente que se utiliza para acortar las cadenas de los azúcares es la **degradación de Ruff**, desarrollado por Otto Ruff, químico alemán de finales del siglo XX. La degradación de Ruff es un proceso que consta de dos partes, comenzando por la oxidación, utilizando agua de bromo, de la aldosa a ácido aldónico. Cuando se hace reaccionar el ácido aldónico con peróxido de hidrógeno y sulfato de hierro (III), el grupo carboxilo se oxida a CO_2 y se obtiene una aldosa con un carbono menos. La degradación de Ruff se utiliza principalmente para la determinación estructural y la síntesis de nuevos azúcares.

Degradación de Ruff



PROBLEMA 23.33

Explique cómo la degradación de Ruff de la D-manosa da lugar a la misma aldopentosa (D-arabinosa) que la D-glucosa.

PROBLEMA 23.34

La D-lixosa se forma por la degradación de Ruff de la galactosa. Represente la estructura de la D-lixosa. La degradación de Ruff de la D-lixosa da lugar a la D-treosa. Represente la estructura de la D-treosa.

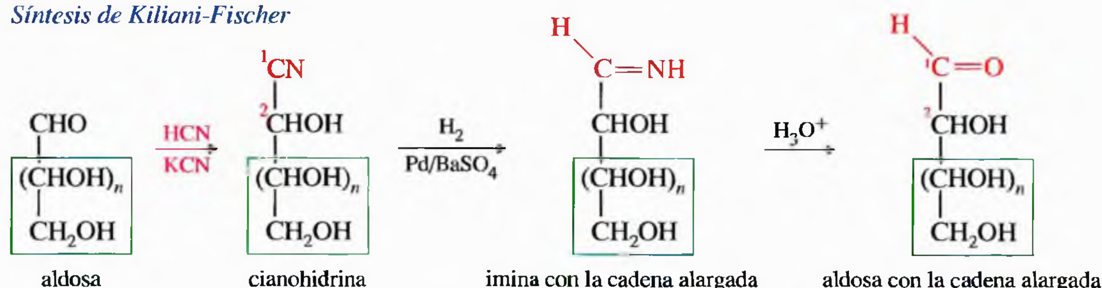
PROBLEMA 23.35

La D-altrosa es una aldohexosa. La degradación de Ruff de la D-altrosa da lugar a la misma aldopentosa que la degradación de la D-alosa, epímero en C3 de la glucosa. Represente la estructura de la D-altrosa.

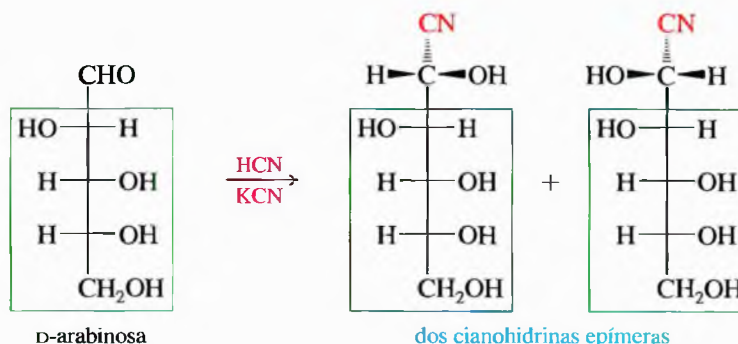
23.15 Alargamiento de la cadena: síntesis de Kiliani-Fischer

En la **síntesis de Kiliani-Fischer** la cadena carbonada de una aldosa se alarga, añadiéndose un átomo de carbono al extremo (aldehído) de la aldosa. El resultado de este proceso es un alargamiento de la cadena de azúcar con un nuevo átomo de carbono en C1 y el grupo aldehído inicial (el C1 inicial) que se transforma en C2. Esta síntesis es útil para determinar la estructura de los azúcares iniciales y para sintetizar azúcares nuevos.

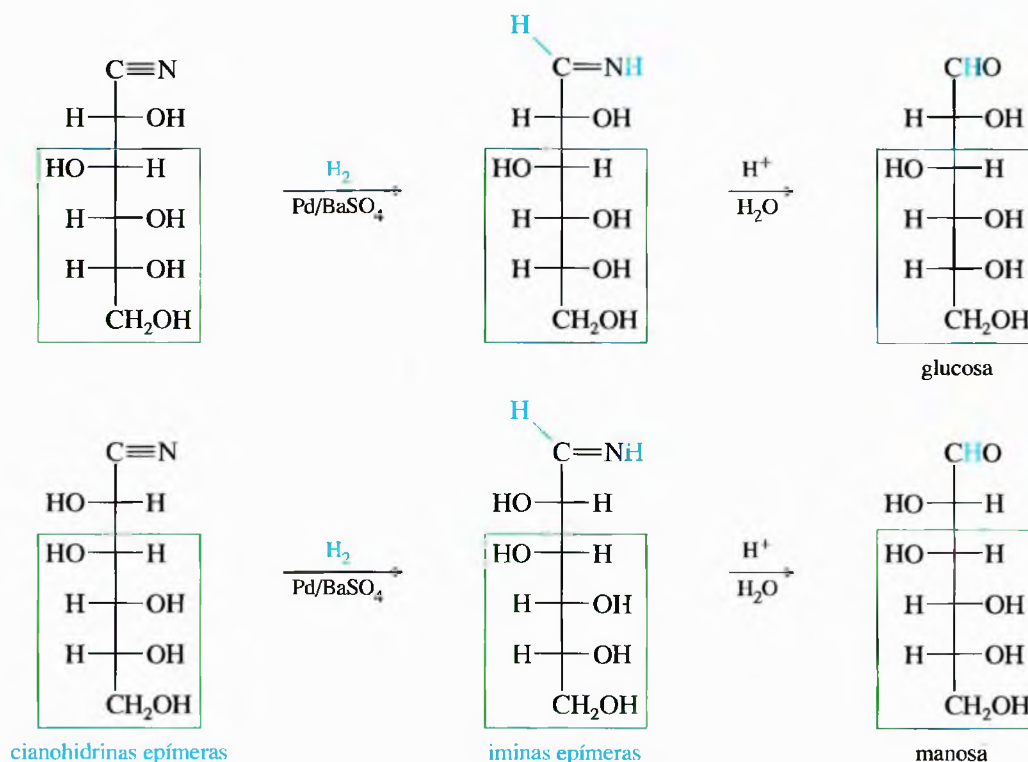
Síntesis de Kiliani-Fischer



El átomo de carbono del grupo aldehído se hace asimétrico en el primer paso, esto es, en la formación de la cianohidrina. Se obtienen dos cianohidrinas epímeras; por ejemplo, la D-arabinosa reacciona con HCN y se obtienen las cianohidrinas siguientes:



La hidrogenación parcial de estas cianohidrinas da lugar a dos iminas, que se hidrolizan rápidamente a aldehídos, en medio ácido. En la hidrogenación se utiliza un catalizador envenenado con paladio o sulfato de bario, para evitar la reducción hasta la amina.



Con la síntesis de Kiliani-Fischer se consigue el efecto contrario al conseguido con la degradación de Ruff. La degradación de Ruff de cualquiera de los dos epímeros en C2 da lugar al mismo acortamiento de la aldosa y la síntesis de Fischer vuelve a transformar esta aldosa acortada en la mezcla de los dos epímeros en C2; por ejemplo, la glucosa y la manosa se degradan a arabinosa por degradación de Ruff, pero la síntesis de Kiliani-Fischer transforma la arabinosa en una mezcla de glucosa y manosa.

PROBLEMA 23.36

La degradación de Ruff de la D-arabinosa da lugar a la obtención de D-arabinosa. La síntesis de Kiliani-Fischer transforma D-eritrosa en una mezcla de D-arabinosa y D-ribosa. Represente estas reacciones y la estructura de la D-ribosa.

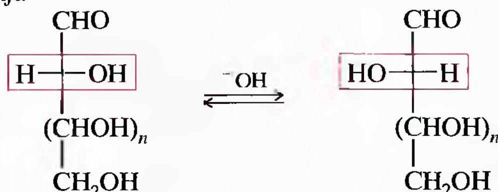
PROBLEMA 23.37

La *degradación de Wohl*, alternativa a la degradación de Ruff, es prácticamente inversa a la síntesis de Kiliani-Fischer. El grupo carbonilo de la aldosa se transforma en oxima, que se deshidrata con anhídrido acético y se forma un nitrilo (cianohidrina). La formación de cianohidrina es reversible y una hidrólisis básica hace que la cianohidrina pierda HCN. A partir de la siguiente secuencia de reactivos, proponga las ecuaciones de las reacciones individuales de la degradación de Wohl de la D-arabinosa a D-eritrosa. No hace falta proponer los mecanismos.

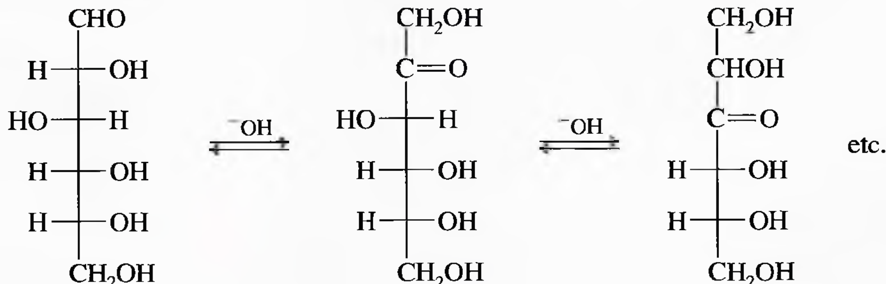
(1) cloruro de hidroxilamina
(2) anhídrido acético
(3) ^{-}OH, H_2O

RESUMEN Reacciones de los azúcares

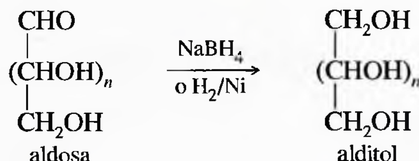
1. Reordenamientos no deseados catalizados por una base (Sección 23.8)
   Debido a estas reacciones secundarias, es raro que los reactivos básicos se utilicen con los azúcares.
   (*a*) *Epimerización del carbono alfa*



   (*b*) *Reordenamientos enodiol*

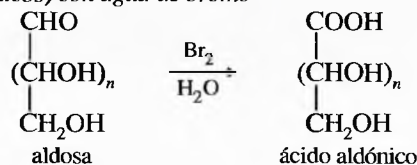


2. Reducción (Sección 23.9)

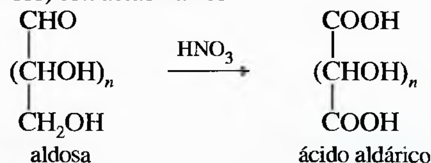


3. Oxidación (Sección 23.10)

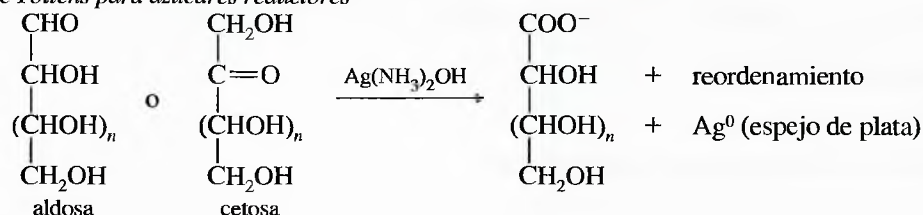
(*a*) *A ácidos aldónicos (ácidos glicónicos) con agua de bromo*



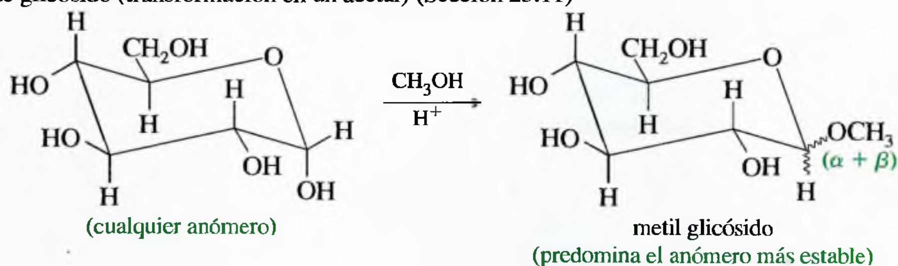
(*b*) *A ácidos aldáricos (ácidos glicáricos) con ácido nítrico*



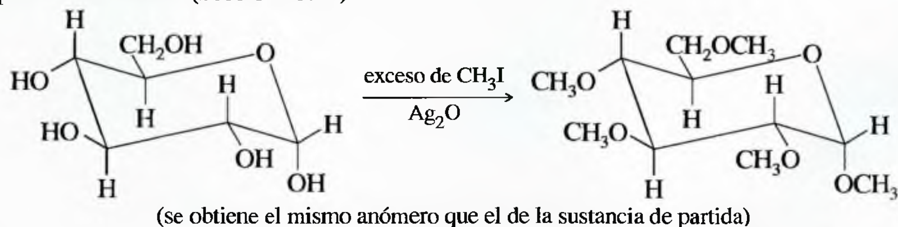
(*c*) *Prueba de Tollens para azúcares reductores*



4. Formación de glicósido (transformación en un acetal) (Sección 23.11)

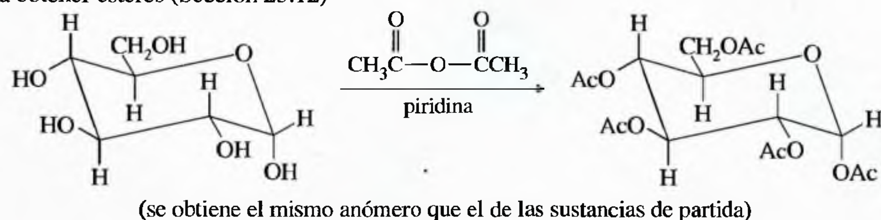


5. Alquilación para obtener éteres (Sección 23.12)



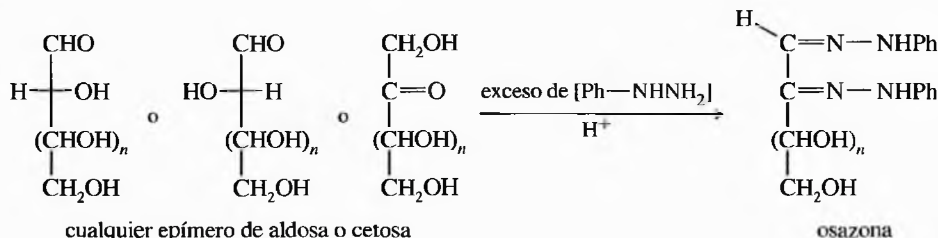
(se obtiene el mismo anómero que el de la sustancia de partida)

6. Acilación para obtener ésteres (Sección 23.12)

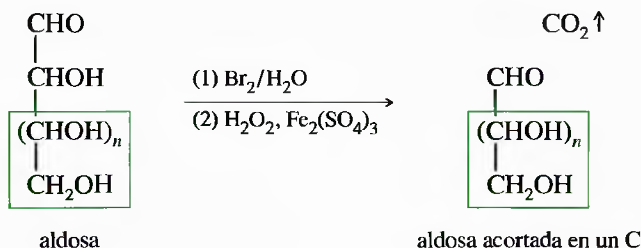


(se obtiene el mismo anómero que el de las sustancias de partida)

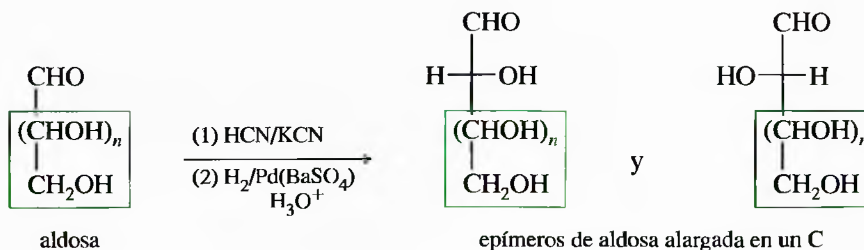
7. Formación de osazonas (Sección 23.13)



8. Degradación de Ruff (Sección 23.14)



9. Síntesis de Kiliani-Fischer (Sección 23.15)



23.16 La prueba de Fischer de la configuración de la glucosa

Considerando la complejidad estereoquímica de los azúcares, es sorprendente que Emil Fischer determinase las estructuras de la glucosa y de otras aldohexosas en 1891, sólo catorce años después de proponerse que la estructura del carbono era tetraédrica. Por este trabajo, Fischer recibió el premio Nobel en 1902. Muchas de las pruebas utilizadas por Fischer son las que se han estudiado con anterioridad, junto con el razonamiento inteligente sobre la simetría y asimetría de los productos resultantes. Se utilizarán los experimentos de Fischer con la glucosa como ejemplo de estas reacciones, indicando la determinación de la compleja estereoquímica a partir de la utilización inteligente de métodos simples.

En 1981, no existían métodos para determinar la configuración absoluta de las moléculas, por lo que Fischer no podía saber de qué enantiómero se trataba. Supuso que el grupo —OH de C2 del (+)-gliceraldehído (y el carbono asimétrico inferior de la familia D de los azúcares) estaba a la derecha en la proyección de Fischer. Más tarde se comprobó que la suposición inicial de Fischer había sido correcta y, aunque hubiese sido incorrecta, sus razonamientos habrían sido válidos para los otros enantiómeros de los azúcares.

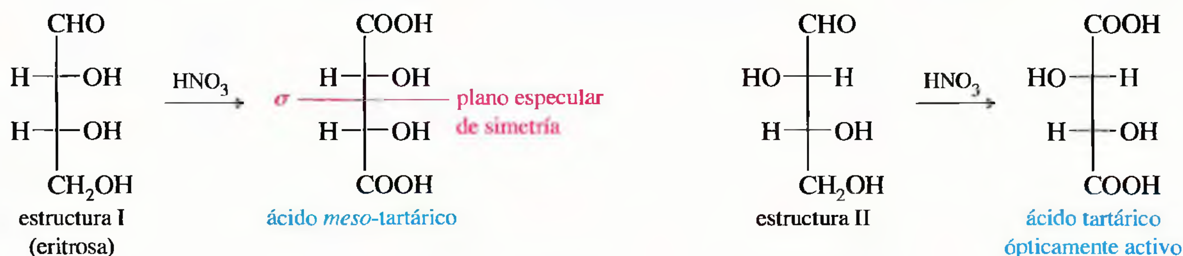
Fischer había realizado muchas pruebas químicas a la glucosa y había utilizado la degradación de Ruff para degradarla a D-(+)-gliceraldehído. Sabía que la glucosa era una aldosa y que tenía seis átomos de carbono, por lo tanto, los ocho miembros de la familia D de las aldosas (Figura 23.3) eran las estructuras posibles. Fischer utilizó cuatro claves para determinar cuál de esas estructuras correspondía a la glucosa. Se considerarán las cuatro claves individualmente y se estudiará la información que aporta cada una de ellas.

CLAVE 1: en la degradación de Ruff, la glucosa y la manosa dan lugar a la misma aldopentosa: D-(−)-arabinosa.

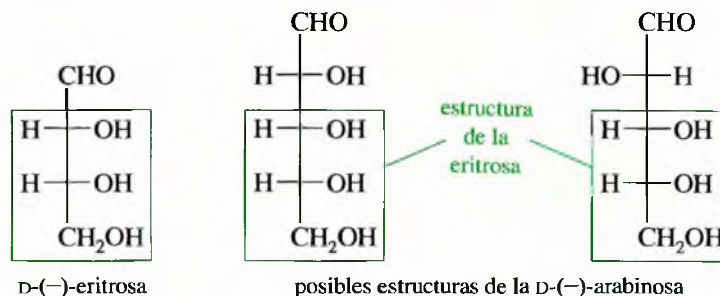
Esta clave sugiere que la glucosa y la manosa son epímeros en C2, hipótesis que confirmó tratándolas con fenilhidrazina, y comprobando que la glucosa y la manosa daban lugar a la misma osazona. Esta información relaciona la estructura de la glucosa con la estructura más simple de la arabinosa, aldopentosa de cadena más corta.

CLAVE 2: en la degradación de Ruff, la D-(−)-arabinosa da lugar a la aldotetrosa D-(−)-eritrosa. Si se trata con ácido nítrico, la eritrosa da lugar a un ácido aldárico *ópticamente inactivo*, el ácido *meso*-tartárico.

La D-eritrosa, obtenida a partir de la degradación de Ruff de una D-aldopentosa, ha de ser una D-aldotetrosa. Sólo hay dos D-aldotetrosas, representadas a continuación como estructuras I y II. La oxidación con ácido nítrico de la estructura I da lugar a un producto *meso*-simétrico, mientras que la estructura II da lugar a un producto ópticamente activo.

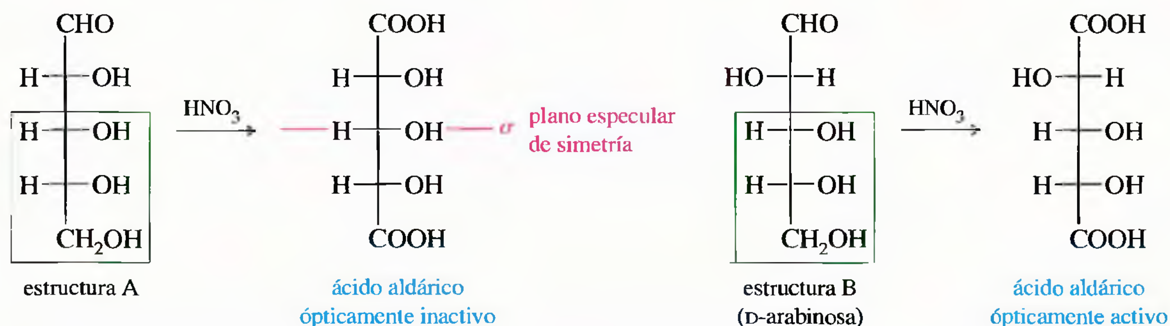


Como la oxidación de la D-eritrosa da lugar a un ácido aldárico ópticamente activo, la eritrosa ha de corresponder a la estructura I. La estructura I daría ácido *meso*-tartárico cuando se oxida a un ácido aldárico. La D-arabinosa ha de ser una de las dos estructuras epiméricas que se degradarían a D-eritrosa.

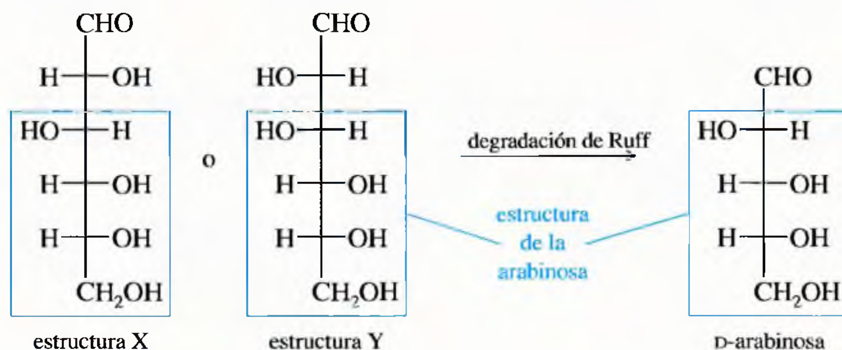


CLAVE 3: en la oxidación con ácido nítrico, la D-(−)-arabinosa da lugar a un ácido aldárico *ópticamente activo*.

De las dos estructuras posibles para la D-arabinosa (abajo), sólo la segunda estructura se oxidaría para dar lugar a un ácido aldárico ópticamente activo. La estructura B ha de ser arabinosa.



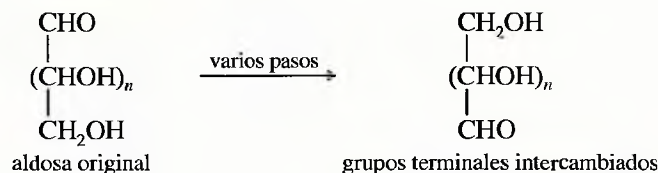
Como la glucosa y la manosa se degradan a arabinosa, las estructuras X e Y que se muestran a continuación han de corresponder a la glucosa y a la manosa; sin embargo, hasta este punto, es imposible decir cuál es la estructura de la glucosa y cuál es la de la manosa.



estructura X estructura Y D-arabinosa

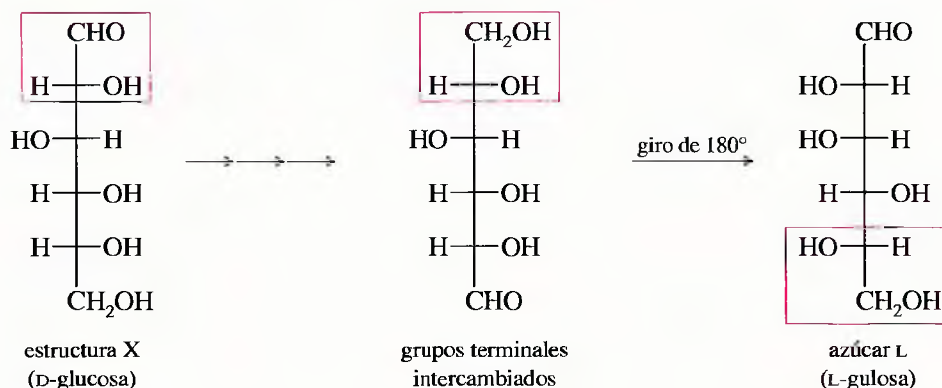
CLAVE 4: cuando los grupos —CHO y —CH_2OH de la D-manosa se intercambian, el producto sigue siendo D-manosa. Cuando los grupos —CHO y CH_2OH de la D-glucosa se intercambian, el producto es el azúcar, no natural, L.

Fischer había desarrollado un método más inteligente para transformar el grupo aldehído de una aldosa en alcohol mientras el grupo alcohol terminal se transformaba en un aldehído; de hecho, esta síntesis intercambia los dos grupos extremos de la cadena de aldosa.



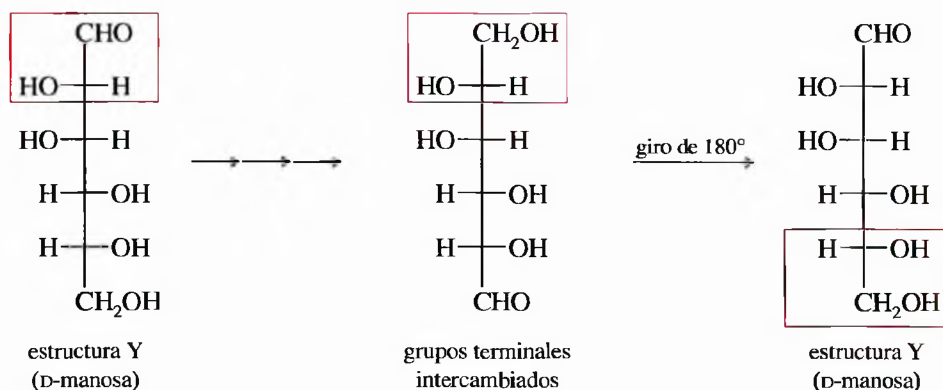
aldosa original grupos terminales intercambiados

Si los dos grupos de los extremos de la estructura X se intercambian, el producto parece extraño. Se ha de recordar que cuando una proyección de Fischer se gira 180°, el producto es un azúcar inusual de las series L (L-glucosa); por tanto, la estructura X ha de ser la D-glucosa.



estructura X (D-glucosa) grupos terminales intercambiados azúcar L (L-gulosa)

La estructura Y da lugar a un azúcar D cuando se intercambian sus grupos extremos; de hecho, con un giro de 180° se puede observar que el producto de intercambio de los grupos extremos de la estructura Y vuelve a dar la estructura original. La estructura Y ha de ser la D-manosa.



Este tipo de razonamiento se puede utilizar para determinar las estructuras del resto de las aldosas. En los Problemas 23.38 y 23.39 se practicará la determinación de estructuras de azúcares.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Para resolver este tipo de problemas, con frecuencia es más fácil comenzar por la estructura más pequeña mencionada (normalmente el gliceraldehído) e ir resolviendo el problema hacia atrás, hacia estructuras más largas. Se representan todas las estructuras posibles y se utilizan las claves para eliminar las que estén equivocadas.

PROBLEMA 23.38

Cuando se tratan con fenilhidrazina, las aldohexosas **A** y **B** dan lugar a la misma osazona. Cuando **A** se trata con ácido nítrico, da lugar a un ácido aldárico ópticamente inactivo, pero el azúcar **B** da lugar a un ácido aldárico ópticamente activo. Los azúcares **A** y **B** se degradan a la aldopentosa **C**, que da lugar a un ácido aldárico ópticamente activo cuando se trata con ácido nítrico. La aldopentosa **C** se degrada a aldotetrosa **D**, que da lugar a ácido tartárico ópticamente activo cuando se trata con ácido nítrico. La aldotetrosa **D** se degrada a (+)-gliceraldehído. Deduzca las estructuras de **A**, **B**, **C** y **D**, y utilice la Figura 23.3 para determinar los nombres correctos de estos azúcares.

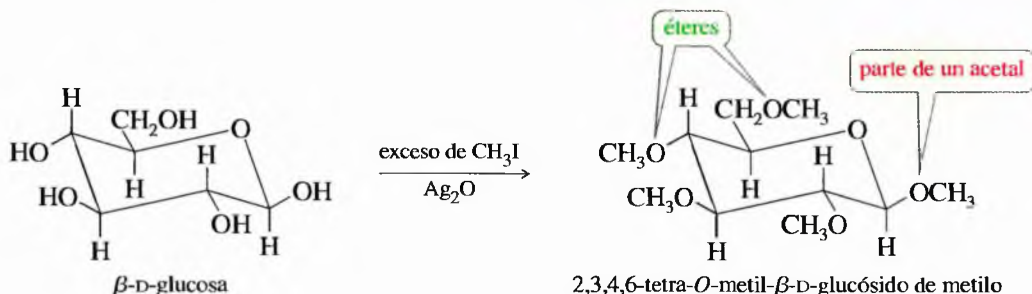
PROBLEMA 23.39

La aldosa **E** es ópticamente activa, pero cuando se trata con borohidruro de sodio se transforma en un alditol ópticamente inactivo. La degradación de Ruff de **E** da lugar a **F**, cuyo alditol es ópticamente inactivo. La degradación de Ruff de **F** da lugar a D-gliceraldehído, ópticamente activo. Represente y nombre las estructuras de **E** y de **F**, y de sus alditoles ópticamente inactivos.

23.17 Determinación del tamaño del anillo. Escisión de azúcares con ácido peryódico

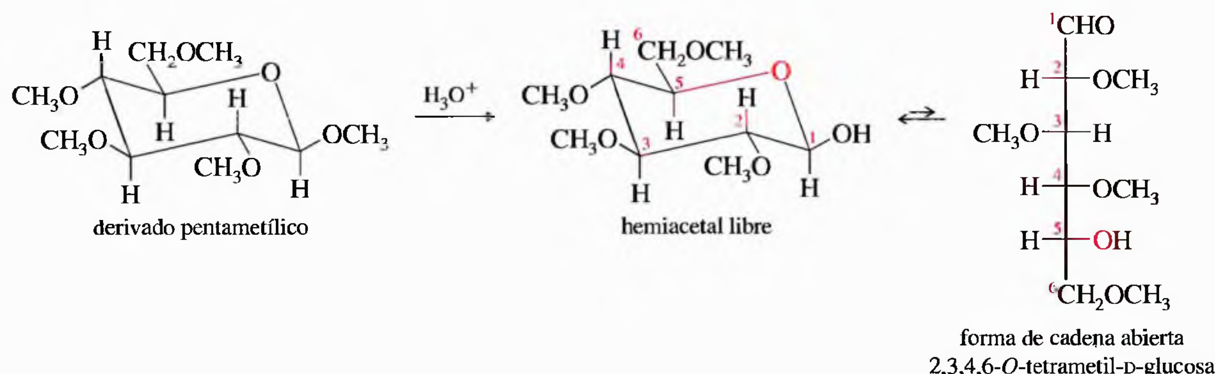
Las formas de cadena abierta de cualquier monosacárido se pueden resolver utilizando métodos similares al de Fischer. Sin embargo, como ya se ha visto, los monosacáridos se presentan principalmente como hemiacetales en forma cíclica de piranosa o furanosa. Estos hemiacetales están en equilibrio con las formas de cadena abierta, por lo que los azúcares pueden reaccionar como hemiacetales o como cetonas y aldehídos. ¿Cómo se puede congelar el equilibrio y determinar el tamaño óptimo del anillo para cualquier azúcar? Sir Walter Haworth (inventor de la proyección de Haworth) utilizó métodos químicos sencillos para determinar la estructura de piranosa de la glucosa, en 1926.

La glucosa se transforma en un derivado pentametílico tratándola con yoduro de metilo y óxido de plata (Sección 23.12); sin embargo los cinco grupos metílicos no son equivalentes: cuatro son éteres metílicos y el otro es el grupo metilo glicosídico de un acetal.



Los acetales se hidrolizan fácilmente con ácido diluido, pero los éteres son estables en condiciones ácidas. Cuando se trata el derivado pentametílico de la glucosa con ácido

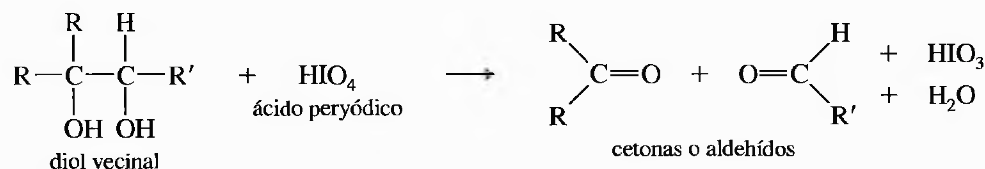
diluido, sólo se hidroliza el grupo metilo del acetal. Haworth determinó que el grupo hidroxilo libre estaba en el C5 del glucósido hidrolizado, indicando que la forma cíclica de la glucosa es una piranosa.



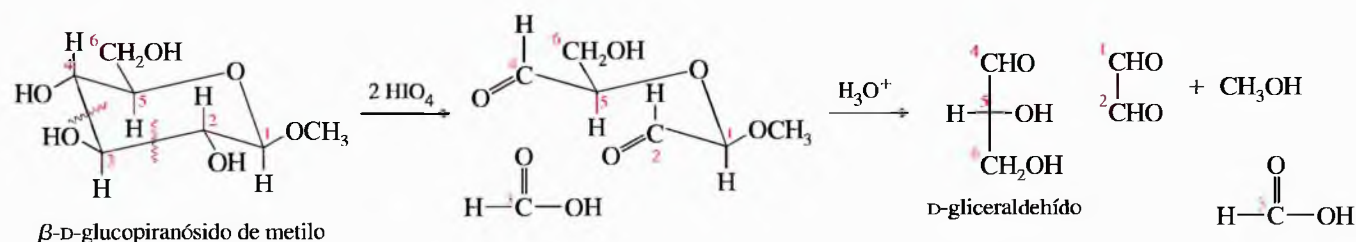
PROBLEMA 23.40

(a) Represente el producto que se obtiene cuando la fructosa se trata con exceso de yoduro de metilo y óxido de plata.
(b) Explique qué sucede cuando el producto del apartado (a) se hidroliza con ácido diluido.
(c) Explique, a partir de los resultados obtenidos en los apartados (a) y (b), qué se puede deducir sobre la estructura hemiacetálica de la fructosa.

Ruptura de carbohidratos con ácido peryódico Otro método que se utiliza para determinar el tamaño de los anillos de los carbohidratos es la ruptura con ácido peryódico. El ácido peryódico rompe los dioles vecinales, dando lugar a dos compuestos carbonílicos, cetonas o aldehídos, dependiendo de los sustituyentes que tenga el reactivo (Sección 11.11B).

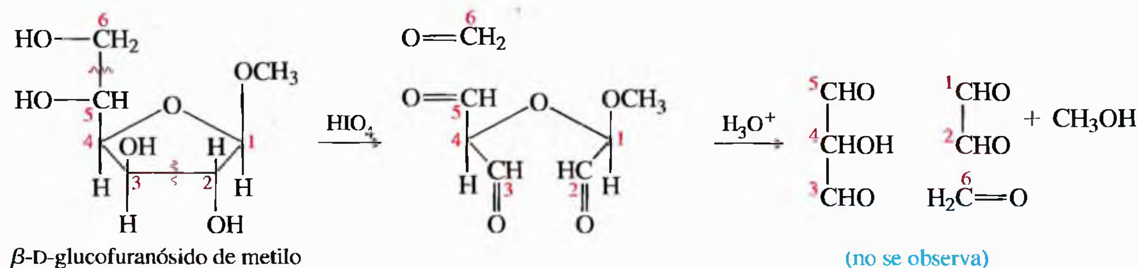


Como los grupos éter y acetal no resultan afectados, la ruptura con ácido peryódico de un glicósido puede ayudar a determinar el tamaño del anillo. Por ejemplo, la oxidación con ácido peryódico del β-D-glucopiranósido de metilo da lugar a los productos que se representan debajo. La estructura del fragmento que contiene a C4, C5 y C6 indica que el glicósido original era un anillo de seis miembros enlazado a través del átomo de oxígeno de C5.



β-D-glucopiranósido de metilo

Por otra parte, si la glucosa fuera una furanosa (anillo de cinco miembros), la ruptura con ácido peryódico daría lugar a productos completamente diferentes. Como la glucosa se encuentra en forma de piranosa (anillo de seis miembros), no se observan estos productos.



SUGERENCIA

PARA RESOLVER PROBLEMAS

La ruptura sólo se produce entre dos átomos de carbono vecinos que contengan grupos hidroxilo (1,2-dioles o glicoles).

PROBLEMA 23.41

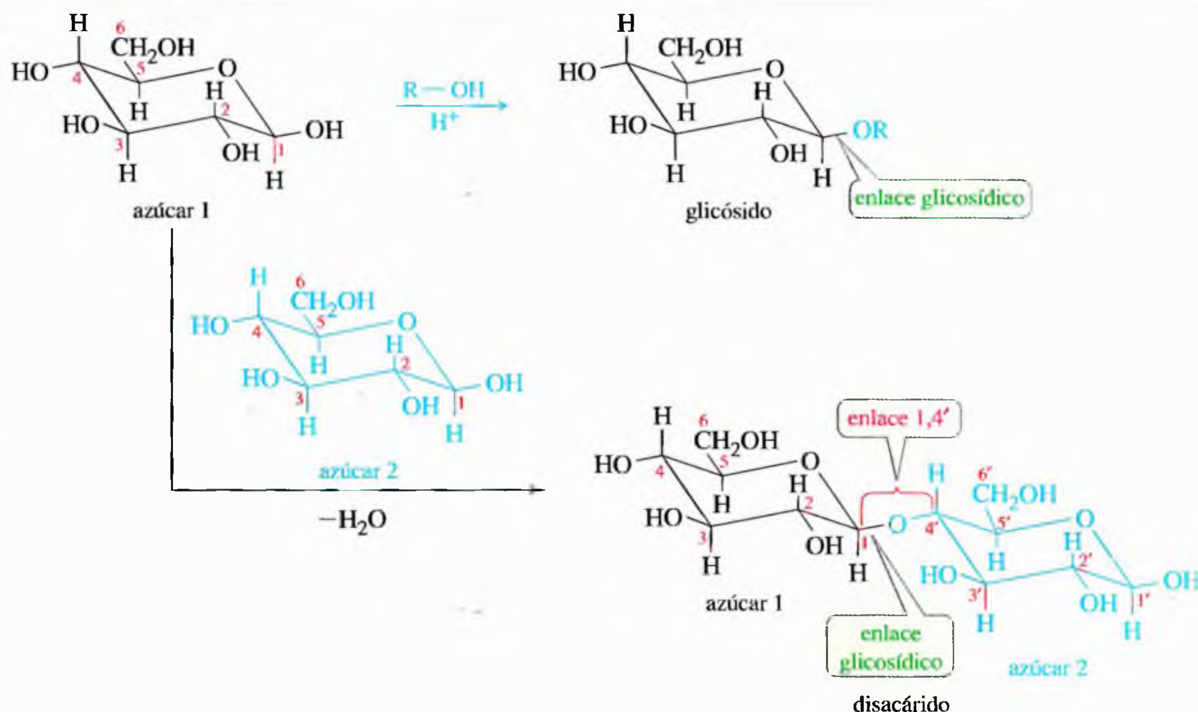
(a) Represente la reacción del β-D-fructofuranósido de metilo con ácido peryódico y prediga los productos que se obtendrán.

(b) Represente la estructura de un β-D-fructopiranósido de metilo hipotético y prediga qué productos se obtendrían a partir de la oxidación con ácido peryódico.

(c) La reacción del β-D-glucopiranósido de metilo con ácido peryódico (representada arriba) sólo da el enantiómero D-(+) del gliceraldehído (entre otros productos). Si se oxidase un glicósido de una aldohexosa con ácido peryódico y uno de los productos fuese el enantiómero L-(−) del gliceraldehído, ¿qué se podría deducir del azúcar inicial?

23.18 Disacáridos

Como ya se ha visto, el carbono anomérico de un azúcar puede reaccionar con el grupo hidroxilo de un alcohol para dar lugar a un acetal denominado *glicósido*. Si el grupo hidroxilo forma parte de otra molécula de azúcar, el glicósido que se obtiene es **un disacárido**, azúcar formado por dos unidades de monosacáridos (Figura 23.16).



▲ Figura 23.16
Un azúcar reacciona con un alcohol para obtener un acetal denominado glicósido. Cuando el alcohol que forma el acetal pertenece a otro azúcar, el producto es un disacárido.

En principio, el carbono anomérico puede reaccionar con *cualquiera* de los grupos hidroxilo de otro azúcar para dar lugar a un disacárido; sin embargo, los disacáridos naturales se pueden producir enlazándose generalmente de las tres formas siguientes:

1. Enlace 1,4′. El carbono anomérico se enlaza al átomo de oxígeno de C4 del segundo azúcar. El símbolo prima (′) en 1,4′ indica que C4 se encuentra en el segundo azúcar.
2. Enlace 1,6′. El carbono anomérico se enlaza al átomo de oxígeno de C6 del segundo azúcar.
3. Enlace 1,1′. El carbono anomérico del primer azúcar se enlaza a través de un átomo de oxígeno al carbono anomérico del segundo azúcar.

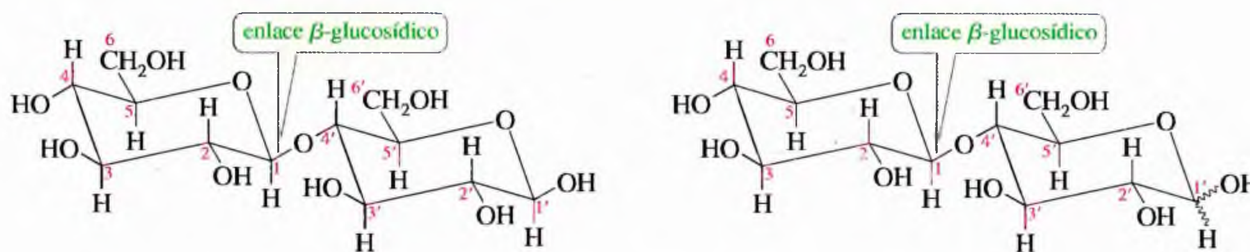
A continuación se estudiarán algunos disacáridos naturales con estos tipos de enlaces glicosídicos.

23.18A Enlace 1,4′: celobiosa, maltosa y lactosa

La unión glicosídica más frecuente es la unión 1,4′. El carbono anomérico de un azúcar se enlaza al átomo de oxígeno de C4 del segundo anillo.

Celobiosa: enlace glucosídico β-1,4′ La *celobiosa*, disacárido obtenido a partir de la hidrólisis parcial de la celulosa, contiene un enlace 1,4′. En la celobiosa, el carbono anomérico de una unidad de glucosa se une, a través de un enlace ecuatorial (β) carbono-oxígeno, al C4 de otra unidad de glucosa. A este enlace acetálico β-1,4′ entre dos moléculas de glucosa se lo denomina **enlace β-1,4′ *gluco*sídico**.

Celobiosa, 4-O-(β-D-glucopiranosil)-β-D-glucopiranosa o 4-O-(β-D-glucopiranosil)-D-glucopiranosa



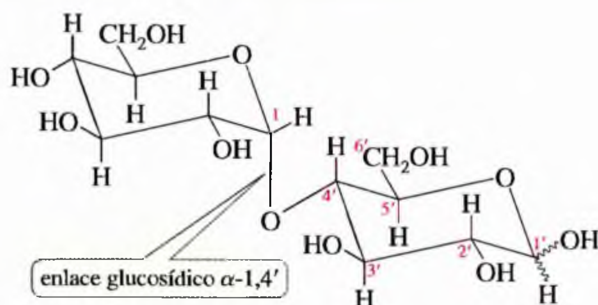
(Formas alternativas de representar y nombrar la celobiosa.)

El nombre completo de la celobiosa, 4-*O*-(β-D-glucopiranosil)-β-D-glucopiranosa, indica cómo es su estructura. Este nombre quiere decir que un anillo de β-D-glucopiranosa (anillo situado a la derecha) está sustituido en la posición 4 por un oxígeno enlazado a un anillo de β-D-glucopiranosilo, representado a la izquierda. El nombre entre paréntesis indica que el sustituyente es una β-D-glucosa y la terminación *-sil* indica que este anillo es un glicósido. El anillo de la izquierda con la terminación *-sil* es un acetal y no puede mutarrotar. Como la celobiosa tiene una unidad de glucosa en forma de hemiacetal (y, por lo tanto, está en equilibrio con la forma de aldehído de cadena abierta), es un azúcar reductor. La terminación *-osa* de la subunidad de la derecha indica , pues, que es un azúcar reductor susceptible de sufrir mutarrotación.

Los azúcares que mutarrotan con frecuencia se representan con una línea ondulada con el grupo hidroxilo anomérico libre, lo que indica que se pueden encontrar como una mezcla en equilibrio de los dos anómeros. Sus nombres no suelen especificar la estereoquímica de este grupo hidroxilo hemiacetálico susceptible de mutarrotar, como en el 4-*O*-(β-D-glucopiranosil)-D-glucopiranosa.

Maltosa: enlace glucosídico α-1,4′ La *maltosa* es un disacárido que se obtiene cuando se trata el almidón con cebada germinada, denominada *malta*. Este proceso de malteado es el primer paso para la obtención de cerveza, transformando los polisacáridos en disacáridos y monosacáridos que fermentan fácilmente. Igual que la celobiosa, la maltosa contiene un enlace glicosídico 1,4′ entre dos unidades de glucosa. La diferencia en la maltosa es que la estereoquímica del enlace glucosídico es α en lugar de β.

Maltosa, 4-O-(α-D-glucopiranosil)-D-glucopiranosa



De la misma forma que la celobiosa, la maltosa tiene un anillo de hemiacetal libre (a la derecha). Este hemiacetal está en equilibrio con su forma de cadena abierta, mutarrota y puede existir en cualquiera de las dos formas anoméricas α o β. Al encontrarse la maltosa en equilibrio con la forma aldehídica de cadena abierta, reduce el reactivo de Tollens, por lo que la maltosa es un agente reductor.

PROBLEMA 23.42

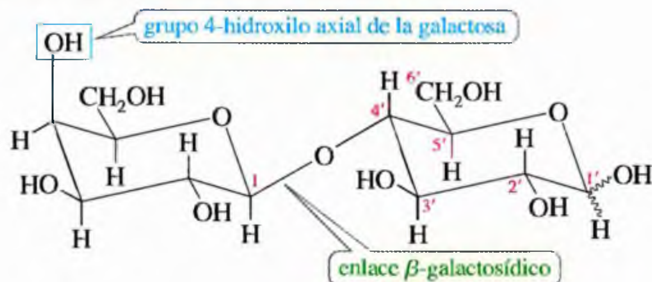
Dibuje la estructura de los anómeros individuales α y β de la maltosa.

PROBLEMA 23.43

Escriba una ecuación que ilustre la reducción del reactivo de Tollens por la maltosa.

Lactosa: enlace galactosídico β-1,4′ La *lactosa* es similar a la celobiosa, excepto en que el glicósido (anillo de la izquierda) de la lactosa es galactosa en lugar de glucosa. La lactosa está formada de una unidad de galactosa y una de glucosa. Los dos anillos están enlazados mediante un enlace β-glicosídico del acetal galactosa y la posición 4 del anillo de glucosa: **enlace β-1,4′ *galactosídico*.**

Lactosa, 4-O-(β-D-galactopiranosil)-D-glucopiranosa



La lactosa se encuentra en la leche de los mamíferos, incluyendo las vacas y los seres humanos. La hidrólisis de la lactosa se produce por un enzima llamado β-galactosidasa (también conocido como lactasa). Algunos seres humanos sintetizan β-galactosidasa, pero otros no. Este enzima está presente en los fluidos digestivos de la mayoría de los niños para hidrolizar la leche materna. Cuando el niño deja de beber leche materna, se va dejando de producir, gradualmente, el enzima. En algunas partes del mundo, la gente no utiliza productos lácteos después de la primera infancia, por lo que la población adulta no puede digerir la lactosa. El consumo de leche o de productos lácteos por personas que carecen del enzima β-galactosidasa puede producirles problemas digestivos, conocidos como *intolerancia a la lactosa*. Los niños que presenten intolerancia a la lactosa han de beber leche de soja u otros productos que no contengan lactosa.

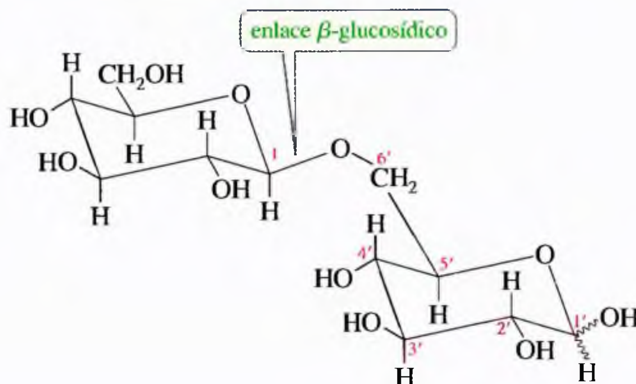
PROBLEMA 23.44

Diga si la lactosa mutarrota. ¿Es un azúcar reductor? Explíquelo. Represente las dos formas anoméricas de la lactosa.

23.18B Enlace 1,6′: genciobiosa

Además del enlace glicosídico 1,4′, el enlace 1,6′ también se encuentra en los carbohidratos naturales. En un enlace 1,6′, el carbono anomérico de un azúcar está enlazado al oxígeno del carbono terminal (C6) de otro. Este enlace da lugar a una estereoquímica diferente, ya que el grupo hidroxilo de C6 es un átomo de carbono que está fuera del anillo. La genciobiosa es un azúcar con dos unidades de glucosa unidas mediante un enlace glucosídico β-1,6′.

Genciobiosa, 6-O-(β-D-glucopiranosil)-D-glucopiranosa



A pesar de que el enlace 1,6′ no es muy frecuente en los disacáridos, se suele encontrar en las ramificaciones de los polisacáridos; por ejemplo, la ramificación en la amilopectina (componente del almidón) se produce mediante enlaces 1,6′, tal como se verá en la Sección 23.19B.

PROBLEMA 23.45

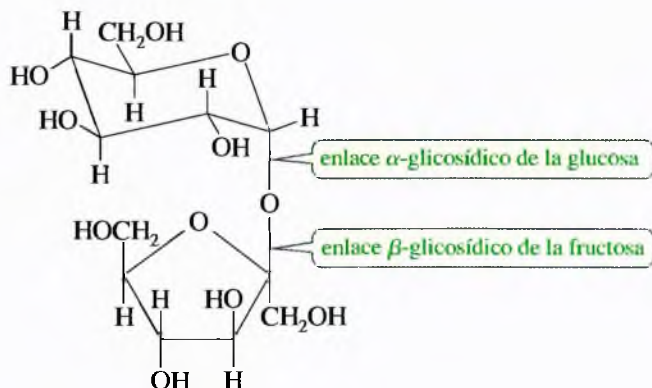
Diga si la genciobiosa es un agente reductor. ¿Mutarrota? Razónelo.

23.18C Enlace de dos carbonos anoméricos: sacarosa

Algunos azúcares se unen mediante un enlace glicosídico directo entre sus átomos de carbono anoméricos: enlace 1,1′. Por ejemplo, la *sacarosa* (azúcar de mesa) está formada por una unidad de glucosa y una de fructosa enlazadas por un átomo de oxígeno que une sus átomos de carbono anoméricos (como la fructosa es una cetosa y su carbono anomérico es C2, este enlace es 1,2′). Se puede observar que el enlace está en posición α respecto al anillo de glucosa y en posición β respecto al anillo de fructosa.

La sacarosa (azúcar no reductor) no se oxida con la misma facilidad que un azúcar reductor, por lo que es más adecuada para conservar los alimentos, como mermeladas y gelatinas. Un azúcar reductor, como la glucosa, se oxidaría y estropearía.

Sacarosa, α-D-glucopiranosil-β-D-fructofuranósido
(o β-D-fructofuranosil-α-D-glucopiranósido)



Las dos unidades de monosacárido de la sacarosa se encuentran como acetales o glicósidos. Ningún anillo está en equilibrio con su aldehído o cetona de cadena abierta, por lo que la sacarosa no reduce el reactivo de Tollens y no puede mutarrotar. Como las dos unidades son glicósidos, en el nombre sistemático de la sacarosa se puede considerar cualquiera de los dos glicósidos como sustituyente del otro. En los dos nombres sistemáticos se utiliza el sufijo *-ósido*, lo que indica que el azúcar no es reductor, no mutarrota. Igual que otros nombres comunes, la *sacarosa* termina en *-osa* aunque no sea un azúcar reductor. Los nombres comunes no son indicativos de las propiedades de los azúcares.

La sacarosa se hidroliza por la acción de enzimas denominados *invertasas*, que se encuentran en la miel de abeja y levaduras, que hidrolizan específicamente el enlace β-D-fructofuranósido. A la mezcla resultante de glucosa y fructosa se la conoce como *azúcar invertido*, ya que la hidrólisis transforma la rotación positiva [+66.4°] de la sacarosa en una rotación negativa (valor medio de la glucosa, [+52.7°], y de la fructosa, [−92.4°]). En la miel, mezcla sobresaturada de glucosa y fructosa obtenida a partir de la hidrólisis de la sacarosa debido al enzima invertasa, es donde se encuentra con más frecuencia el azúcar invertido. A la glucosa y a la fructosa también se las conocía como *dextrosa* y *levulosa*, respectivamente, debido a sus signos de rotación opuestos.

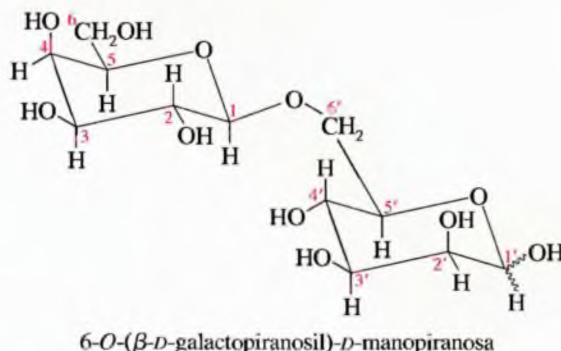
PROBLEMA RESUELTO 23.3

Un carbohidrato desconocido de fórmula $C_{12}H_{22}O_{11}$ reacciona con el reactivo de Tollens para dar lugar a un espejo de plata. Una α-glicosidasa no afecta al carbohidrato, pero una β-galactosidasa lo hidroliza a D-galactosa y D-manosa. Cuando se metila el carbohidrato (con yoduro de metilo y óxido de plata) y, a continuación, se hidroliza con HCl diluido, los productos que se obtienen son 2,3,4,6-tetra-*O*-metilgalactosa y 2,3,4-tri-*O*-metilmanosa. Proponga una estructura para este carbohidrato desconocido.

SOLUCIÓN

La fórmula indica que es un disacárido formado por dos hexosas. La hidrólisis da lugar a D-galactosa y D-manosa, lo que identifica las dos hexosas. La hidrólisis requiere una β-galactosidasa, lo que indica que la galactosa y la manosa están unidas por un enlace β-galactosídico. Como el carbohidrato es un agente reductor, una de las hexosas ha de estar en forma de hemiacetal libre. La galactosa está en forma de glicósido, por lo que la manosa ha de estar en forma de hemiacetal. El carbohidrato desconocido ha de ser una (β-galactosil)-manosa.

El procedimiento de metilación/hidrólisis indica la forma de unirse el enlace glicosídico a la manosa y también indica el tamaño de los anillos de seis miembros. En la galactosa, todos los grupos hidroxilo están metilados excepto C1 y C5; por otra parte, C1 es el carbono anomérico y el oxígeno de C5 se utiliza para formar el hemiacetal del anillo de pirano. En la manosa, todos los grupos hidroxilo están metilados, excepto C1, C5 y C6. El oxígeno de C5 se utiliza para formar el anillo de piranosa (el oxígeno de C6 formaría un anillo de siete miembros menos estable), por lo tanto, el oxígeno de C6 ha de participar en el enlace glicosídico. A continuación se representa la estructura y el nombre sistemático.



6-*O*-(β-D-galactopiranosil)-D-manopiranosa

PROBLEMA 23.46

La *trehalosa* es un disacárido no reductor ($C_{12}H_{22}O_{11}$) que se aísla a partir de la *Amanita muscaria*. El tratamiento de la trehalosa con α-glucosidasa la transforma en dos moléculas de glucosa, pero no se produce reacción cuando se trata la trehalosa con β-glucosidasa. Cuando se

metila la trehalosa con sulfato de dimetilo en medio ligeramente básico y, a continuación, se hidroliza, el único producto que se obtiene es 2,3,4,6-tetra-*O*-metilglucosa. Proponga la estructura y el nombre sistemático de la trehalosa.

PROBLEMA 23.47

La *rafinosa* es un trisacárido ($C_{18}H_{32}O_{16}$) que se aísla a partir de las semillas de algodón. No reduce el reactivo de Tollens y no mutarrota. La hidrólisis completa de la rafinosa da lugar a D-glucosa, D-fructosa y D-galactosa. Cuando se trata la rafinosa con invertasa, se obtiene D-fructosa y un disacárido reductor denominado *melibiosa*. La rafinosa no reacciona cuando se trata con β-galactosidasa, pero se hidroliza a D-galactosa y sacarosa cuando se trata con α-galactosidasa. Cuando se trata con sulfato de dimetilo y una base, seguida de hidrólisis, se obtiene 2,3,4-tri-*O*-metilglucosa, 1,3,4,6-tetra-*O*-metilfructosa y 2,3,4,6-tetra-*O*-metilgalactosa. Determine las estructuras de la rafinosa y de la melibiosa, y diga el nombre sistemático de la melibiosa.

23.19 Polisacáridos

Los **polisacáridos** son carbohidratos que contienen muchas unidades de monosacáridos unidos por enlaces glicosídicos. Son una clase de *biopolímeros*, o polímeros naturales. A los polisacáridos más pequeños, que contienen entre tres y diez unidades de monosacáridos, se les suele denominar **oligosacáridos**. La mayor parte de los polisacáridos tienen cientos o miles de unidades de monosacáridos, unidos entre sí formando largas cadenas de polímeros. Excepto las unidades que se encuentran en los extremos de la cadena, todos los átomos de carbono anoméricos de los polisacáridos participan en enlaces glicosídicos (acetálicos); por lo tanto, los polisacáridos no reaccionan con el reactivo de Tollens y no sufren mutarrotación.

23.19A Celulosa

La celulosa, polímero de la D-glucosa, es la sustancia orgánica más abundante. La sintetizan las plantas como sustancia estructural que soporta el peso de la planta. Moléculas de celulosa largas, denominadas *microfibrillas*, se unen entre ellas mediante enlaces de hidrógeno entre los grupos —OH de los anillos de glucosa. Aproximadamente el 50% de la madera seca y el 90% de las fibras de algodón son celulosa.

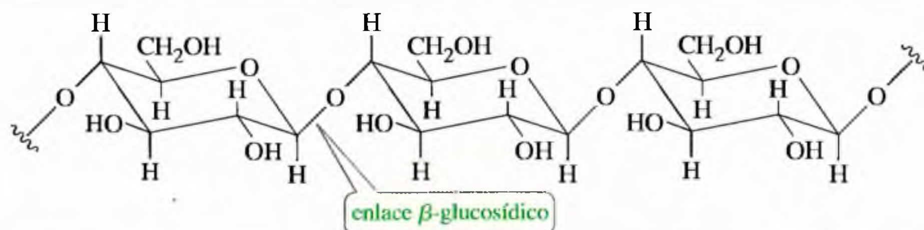
La celulosa está formada por unidades de D-glucosa unidas mediante enlaces glicosídicos β-1-4′. Este reordenamiento de enlace (igual que en la celobiosa) es muy rígido y muy estable, dando lugar a las propiedades estructurales que tiene la celulosa. En la Figura 23.17 se representa una estructura parcial de la celulosa.

Los seres humanos y el resto de los mamíferos carecen del enzima β-glucosidasa que es necesario para hidrolizar la celulosa, por lo que no la pueden utilizar directamente como alimento. Sin embargo varios tipos de bacterias y protozoos pueden hidrolizar la celulosa. Las termitas y los rumiantes tienen bacterias de este tipo en su tracto digestivo. Cuando una vaca come heno, estas bacterias transforman entre el 20 y el 30% de la celulosa en carbohidratos digeribles.

El **rayón** es una fibra formada por celulosa que se transforma en un derivado soluble y, a continuación, se regenera. En el *proceso de viscosa* más común, se trata la pulpa de la madera con disulfuro de carbono e hidróxido de sodio, transformando los grupos hidroxilo libres en xantatos, ditiocarbonatos que son solubles en agua. La solución acuosa

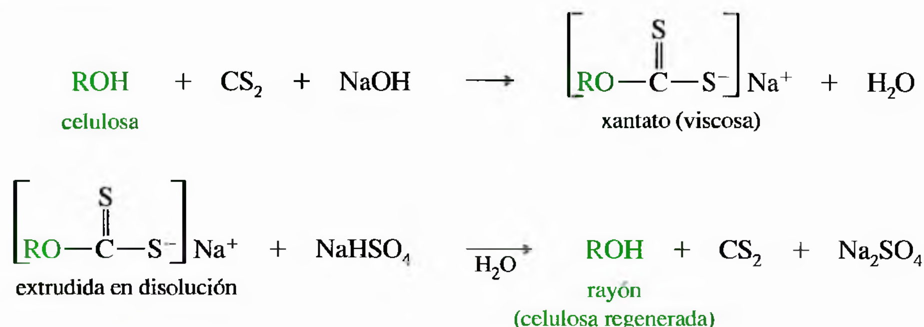


Las propiedades acústicas de la celulosa nunca han sido superadas por otras sustancias. En esta fotografía, un *luthier* talla madera de arce para fabricar un violín.



◀ **Figura 23.17**
La celulosa es un polímero β-1,4′ de la D-glucosa, su nombre sistemático es poli-(1,4′-*O*-β-D-glucopiranósido).

que es altamente viscosa (por esto se denomina *viscosa*) se pasa, o extrude, a través de una hiladora, a una solución acuosa de bisulfato de sodio, donde se regenera como una fibra de celulosa insoluble.



PROBLEMA 23.48

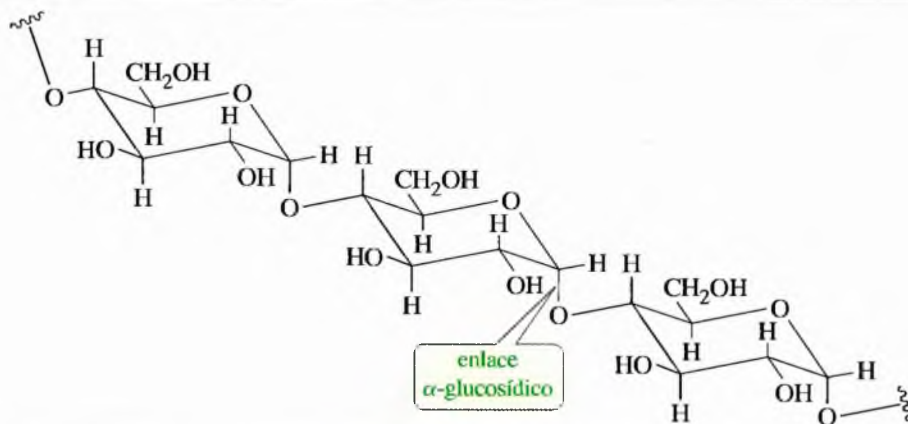
De forma alternativa, la solución de viscosa se puede extrudir en láminas y se obtienen películas de celofán. El rayón y el algodón están formados por celulosa, aunque los hilos de rayón son mucho más fuertes, ya que están formados por fibras largas extrudidas de forma continua, mientras que el algodón está formado por fibras cortas hiladas juntas.

23.19B Almidones: amilosa, amilopectina y glucógeno

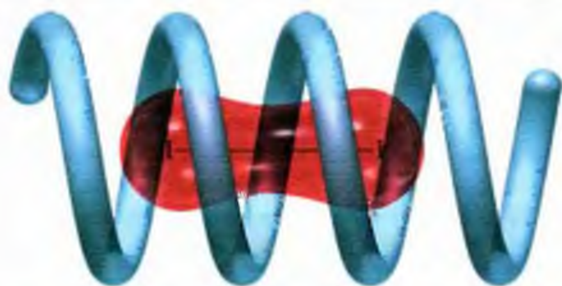
Las plantas utilizan gránulos de almidón para almacenar energía. Cuando los gránulos están secos y triturados, se pueden separar distintos tipos de almidones mezclándolos con agua caliente. Aproximadamente el 20% del almidón soluble en agua es *amilosa* y el 80% restante, insoluble en agua, es *amilopectina*. Cuando el almidón se trata con ácido diluido o con enzimas apropiados, se hidroliza progresivamente a maltosa y, a continuación, a glucosa.

Amilosa De la misma forma que la celulosa, la **amilosa** es un polímero lineal de la glucosa con enlaces glicosídicos 1,4′. La diferencia radica en la estereoquímica del enlace. La amilosa tiene enlaces α-1,4′, mientras que la celulosa tiene enlaces β-1,4′. En la Figura 23.18 se muestra una estructura parcial de la amilosa.

La diferencia en la estereoquímica entre la celulosa y la amilosa se debe a diferencias físicas y químicas. La unión α en la amilosa hace que la cadena polimérica presente una estructura helicoidal, lo que incrementa el enlace de hidrógeno con el agua y da lugar a que su solubilidad en agua sea mayor. Por esta razón, la amilosa es soluble en agua, mientras que la celulosa no; la celulosa es rígida y fuerte, mientras que la amilosa no; al contrario que la celulosa, la amilosa es una excelente fuente alimenticia. El enlace glucosídico α-1,4′ se hidroliza fácilmente mediante el enzima α-glucosidasa, presente en todos los animales.



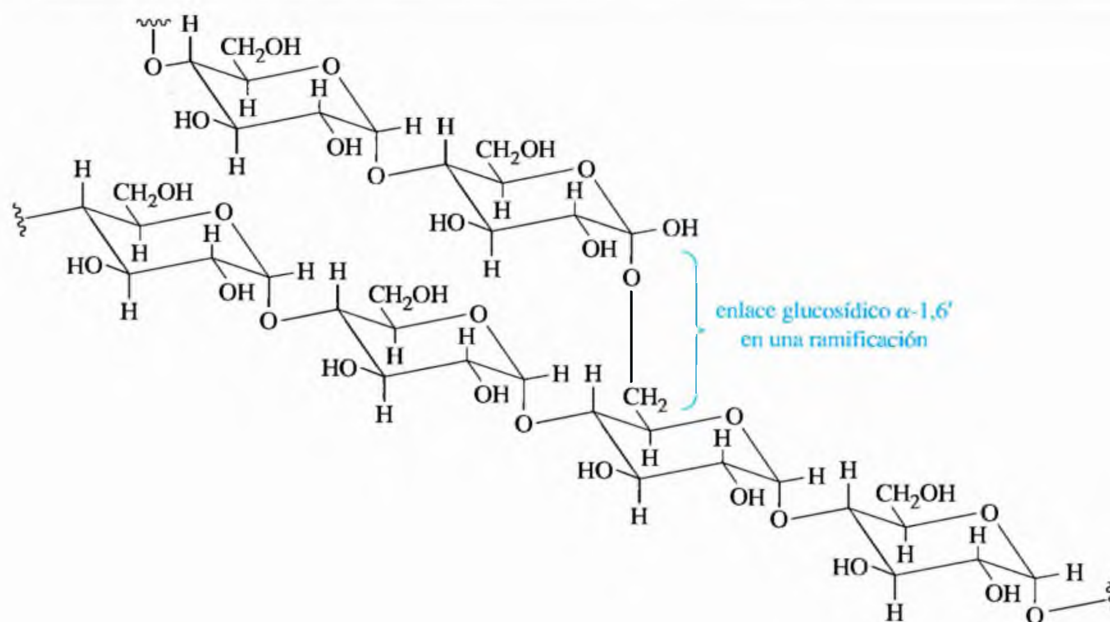
▶ **Figura 23.18**
La amilosa es un polímero α-1,4′ de la glucosa, sistemáticamente se llama poli-(1,4′-*O*-α-D-glucopiranósido). La amilosa sólo difiere de la celulosa en la estereoquímica del enlace glicosídico.



◀ **Figura 23.19**
La amilosa helicoidal forma un complejo de transferencia de carga de color azul con el yodo molecular.

La estructura helicoidal de la amilosa también sirve como base de una reacción interesante y útil. El interior de la hélice tiene el tamaño y polaridad adecuados para aceptar una molécula de yodo (I_2). Cuando el yodo se aloja en el interior de la hélice, se forma un complejo de color azul intenso (Figura 23.19). En esto consiste la prueba del *almidón-yodo* para los oxidantes. La sustancia que se ha de evaluar se añade a una solución acuosa de amilosa y de yoduro de potasio y, en el caso de que sea oxidante, parte del yoduro (I^-) se oxida a yodo (I_2), que forma el complejo azul con la amilosa.

Amilopectina La **amilopectina**, fracción insoluble del almidón, también es un polímero α-1,4′ de la glucosa. La diferencia entre la amilosa y la amilopectina radica en la naturaleza ramificada de la amilopectina, con una ramificación cada 20 o 30 unidades de glucosa. En cada ramificación hay una cadena lateral de amilosa, que se conecta a la cadena principal mediante una unión glucosídica α-1,6′. En la Figura 23.20 se representa una estructura parcial de amilopectina.



▲ **Figura 23.20**
La amilopectina es un polímero α-1,4′ ramificado de la glucosa. En las ramificaciones hay un enlace α-1,6′ sencillo que proporciona el punto de unión con la cadena principal. El glucógeno tiene una estructura similar, con la excepción de que está más ramificado.



Cigarra despojándose de su esqueleto de ninfa. La quitina proporciona fuerza y rigidez a los exoesqueletos de los insectos, pero no puede crecer y cambiar con el insecto.

Los inhibidores del enzima quitina-sintasa se utilizan comercialmente para exterminar colonias de termitas. Estos inhibidores previenen de la formación de un exoesqueleto nuevo, atrapando las termitas en el viejo exoesqueleto, que no puede crecer con ellas.

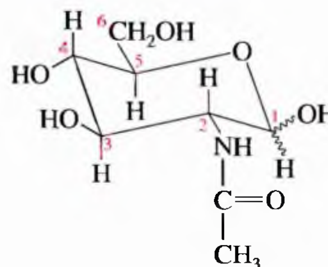
Glucógeno El **glucógeno** es el carbohidrato que utilizan los animales para almacenar glucosa y utilizarla como recurso de energía. En los músculos se almacena una cierta cantidad de glucógeno, que se hidroliza en el metabolismo. El glucógeno adicional se almacena en el hígado, donde se puede hidrolizar a glucosa y liberarse a la corriente sanguínea cuando se requiere realizar un esfuerzo físico. Este fenómeno fisiológico es lo que proporciona a los atletas una «segunda fuerza» o impulso en sus competiciones.

La estructura del glucógeno es similar a la de la amilopectina, pero más ramificada. La estructura altamente ramificada del glucógeno hace que tenga muchos grupos terminales y, por tanto, que sea susceptible de hidrolizarse rápidamente en el organismo, liberando glucosa.

23.19C Quitina: polímero de la *N*-acetilglucosamina

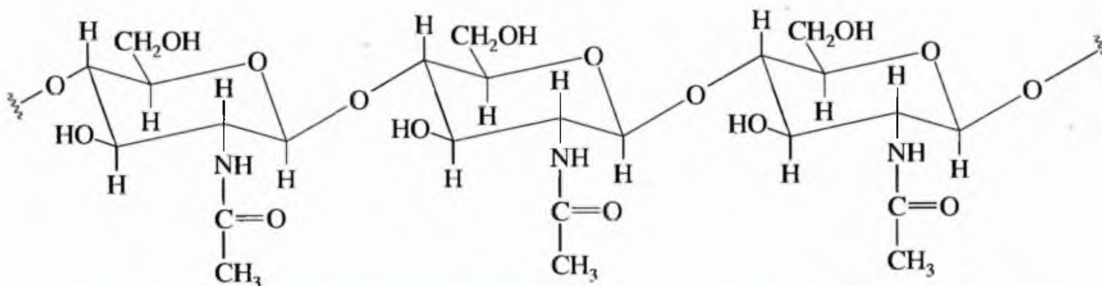
La **quitina** forma el exoesqueleto de los insectos; en los crustáceos, forma una matriz que rodea los cristales de carbonato de calcio del esqueleto. La quitina es diferente de los carbohidratos que se han estudiado; es un polímero de la *N*-acetilglucosamina, aminoazúcar (en forma de acetamida) que es común en los seres vivos. En la *N*-acetilglucosamina, el grupo hidroxilo de C2 de la glucosa está sustituido por un grupo amino (por esto se denomina glucosamina) y ese grupo amino está acetilado.

N-acetilglucosamina o 2-acetamido-2-desoxi-D-glucosa



Los enlaces de la quitina son similares a los de la celulosa, excepto en que utilizan *N*-acetilglucosamina en lugar de glucosa. De la misma forma que otras amidas, la *N*-acetilglucosamina forma enlaces de hidrógeno fuertes entre los grupos carbonilo amida y los protones del N—H. Los enlaces glicosídicos son del tipo β-1,4′, lo que hace que la estructura de la quitina sea rígida, fuerte e incluso más estable que la de la celulosa. Desafortunadamente, este polímero fuerte y rígido no se expande con facilidad, por lo que los animales que lo poseen, se han de despojar de él periódicamente, a medida que van creciendo.

Quitina o poli (1,4′-O-β-2-acetamido-2-desoxi-D-glucopiranósido), polímero con enlaces β-1,4 de la N-acetilglucosamina

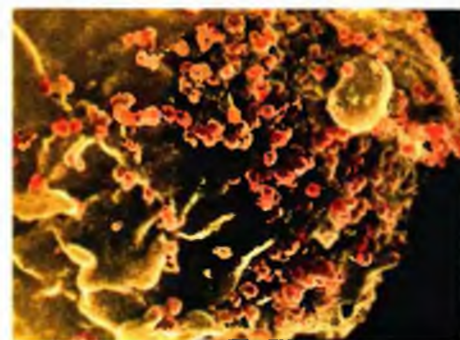


23.20 Ácidos nucleicos: introducción

Los ácidos nucleicos son polímeros sustituidos de la aldopentosa ribosa, que llevan la información genética de un organismo. Una pequeña cantidad de ADN en una célula de huevo fecundado determina las características físicas del animal completamente desarrollado. La diferencia entre una rana y un ser humano está codificada en una parte relativamente pequeña de este ADN. Cada célula posee un grupo completo de instrucciones genéticas que determinan el tipo de célula, cuáles serán sus funciones, cuándo crecerán y se

dividirán, y cómo sintetizarán todas las proteínas, enzimas, carbohidratos, y el resto de sustancias que las células y organismos necesitan para sobrevivir.

Los ácidos nucleicos más importantes son los **ácidos ribonucleicos (ARN)** y **ácidos desoxirribonucleicos (ADN)**. En las células, el ADN se encuentra principalmente en el núcleo, donde lleva el código genético permanente. Las moléculas de ADN son grandes, con masas moleculares superiores a 50 mil millones. Cuando una célula se divide, el ADN se replica para formar dos copias idénticas para las células hijas. El ADN es relativamente estable, proporcionando un medio para la transmisión de la información genética de una generación a otra.

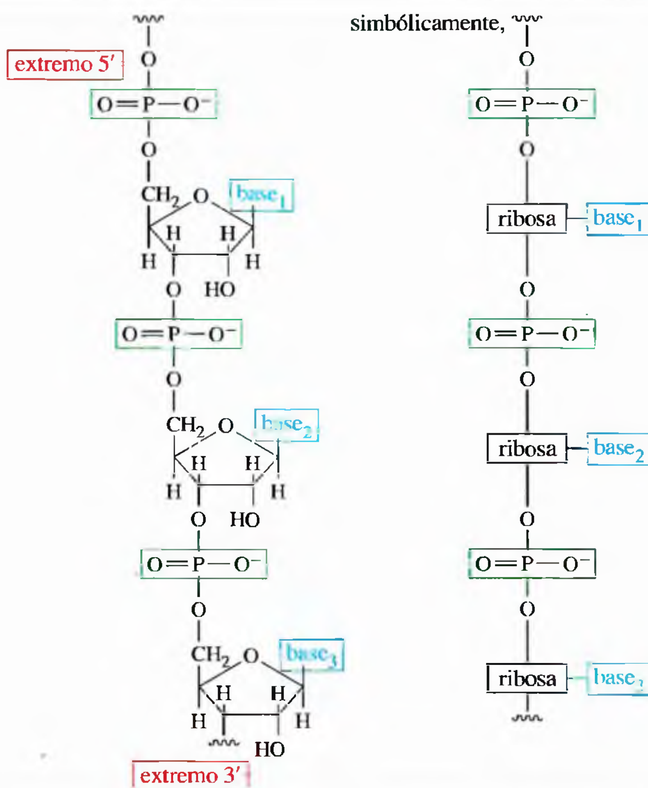


HIV (virus del SIDA) atacando a los linfocitos T-4. El HIV es un virus formado por ARN cuyo material genético se transforma en ADN antes de insertarse en el ADN de las células huéspedes. Muchos de los medicamentos que se aplican en el tratamiento contra el SIDA están diseñados para inhibir esta transcripción inversa de ARN a ADN (1 000X aumentos).

Las moléculas de ARN generalmente son mucho más pequeñas que las de ADN, y se hidrolizan y rompen con mayor facilidad. El ARN ayuda a que el ADN nuclear se copie y descodifique. El ADN dirige la síntesis del *ARN mensajero*, que abandona el núcleo y sirve como modelo para la construcción de las moléculas de proteínas en los ribosomas. El ARN mensajero se divide enzimáticamente en las partes que lo forman, y éstas se vuelven a juntar para formar moléculas nuevas de ARN que dirigen otras síntesis

Un ácido nucleico es un polímero de anillos de ribofuranósido (anillos de cinco miembros del azúcar ribosa) unidos por grupos fosfato. Cada unidad de ribosa está unida a una *base* heterocíclica que proporciona parte de la información necesaria para especificar un aminoácido determinado en la síntesis de proteínas. En la Figura 23.21 se representa el esqueleto de fosfato de ribosa del ARN.

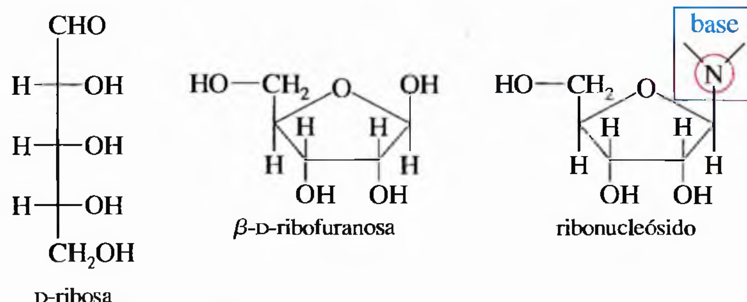
El ADN y el ARN están formados, cada uno de ellos, por cuatro monómeros denominados **nucleótidos** que difieren en la estructura de las bases unidas a la desoxirribosa y ribosa respectivamente. Esta, aparentemente simple, estructura es capaz de codificar la información muy compleja sobre el desarrollo de la vida, de la misma forma que el lenguaje binario de ceros y unos usados por un computador posibilitan la ejecución de complejos programas computacionales. Primero consideraremos la estructura de estos monómeros individualmente y después cómo se enlazan para formar las cadenas sencillas de los ácidos nucleicos. Finalmente estudiaremos cómo estas cadenas sencillas se enlazan para formar la estructura de doble hélice del ADN.



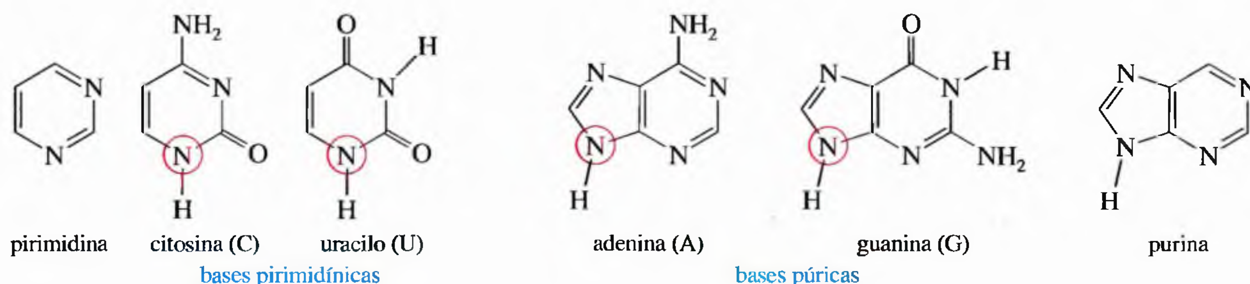
◀ **Figura 23.21**
Pequeño segmento del polímero ARN. Los ácidos nucleicos están formados por unidades de ribofuranósido enlazadas mediante uniones fosfato.

23.21 Ribonucleósidos y ribonucleótidos

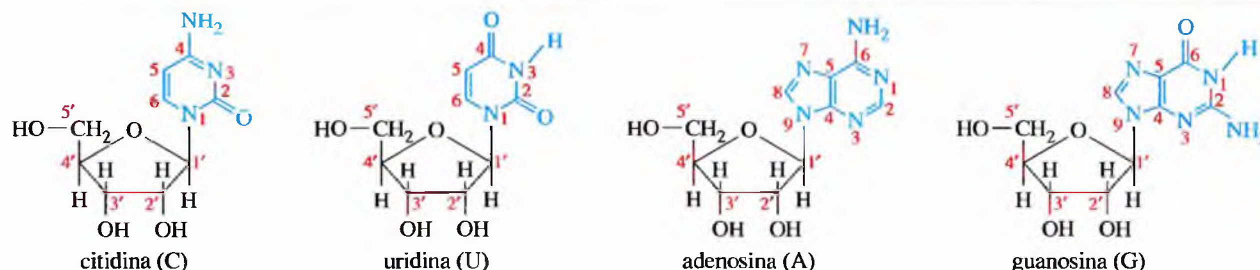
Los **ribonucleósidos** son componentes del ARN con estructura de glicósidos de D-ribofuranosa. En la Sección 23.11 se ha visto cómo un glicósido puede tener un aglicón (sustituyente en el carbono anomérico) enlazado por un átomo de nitrógeno. Un ribonucleósido es un β-D-ribofuranósido (β-glicósido de la D-ribofuranosa) cuyo aglicón es una base nitrogenada heterocíclica. En las siguientes estructuras se representan las formas de silla abierta y furanosa de la ribosa, y un ribonucleósido con una base genérica enlazada a través de un átomo de nitrógeno.



Las cuatro bases que se suelen encontrar en el ARN están divididas en dos clases: bases pirimidínicas y bases púricas. Las bases pirimidínicas son los compuestos monocíclicos citosina y uracilo, y se les denomina *bases pirimidínicas* ya que parecen pirimidinas sustituidas. Las bases púricas son los compuestos bicíclicos adenina y guanina, y se les denomina *bases púricas* ya que se parecen al biciclo heterocíclico purina (Sección 19.3).



Cuando se enlazan a la ribosa a través de átomos de nitrógeno (rodeado de un círculo rojo), las cuatro bases heterocíclicas dan lugar a los cuatro ribonucleósidos citidina, uridina, adenosina y guanosina (Figura 23.22). Se puede observar cómo los dos sistemas de anillos (base y azúcar) se numeran por separado y que a los números de los carbonos del azúcar se les prima; por ejemplo, el carbono 3′ de la citidina es el C3 del anillo de la ribosa.



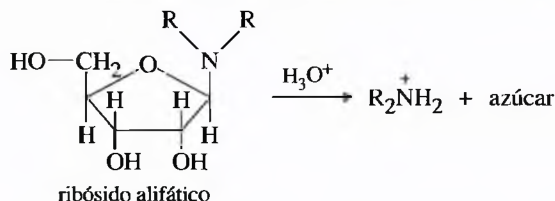
▲ **Figura 23.22**
Los ribonucleósidos comunes son la citidina, uridina, adenosina y guanosina.

PROBLEMA 23.49

La citosina, el uracilo y la guanina tienen formas tautómeras con grupos hidroxilo fenólicos. Represente estas formas tautómeras.

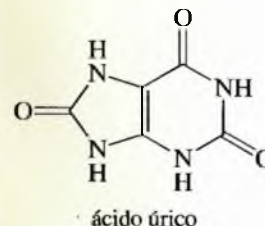
PROBLEMA 23.50

(a) Un aminoglicósido alifático es relativamente estable como base, pero se hidroliza rápidamente con ácido diluido. Proponga un mecanismo para esta hidrólisis catalizada por un ácido.



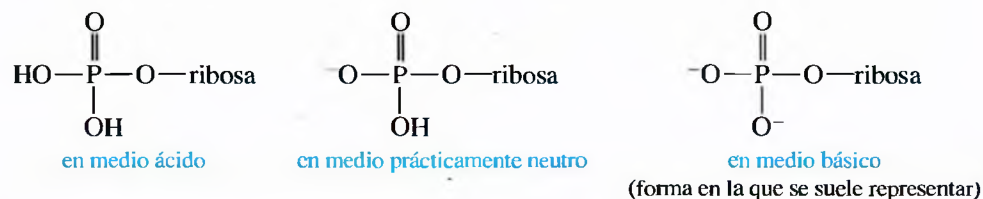
(b) Los ribonucleósidos no son fácilmente hidrolizables, requiriendo ácidos relativamente fuertes. Utilizando el mecanismo del apartado (a), explique por qué la citidina y la adenosina (por ejemplo) no se hidrolizan con rapidez. Explique por qué es importante esta estabilidad en los seres vivos.

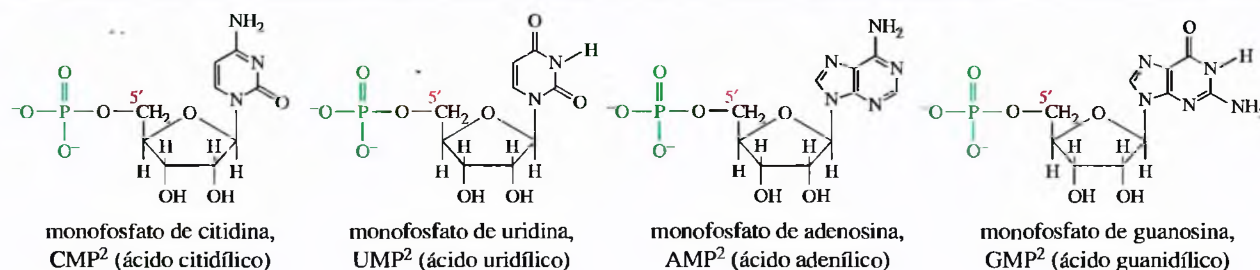
El ácido úrico es uno de los principales productos finales del metabolismo de la purina. La gota se produce por niveles elevados de ácido úrico en el organismo, haciendo que cristales de ácido úrico precipiten en las articulaciones, produciendo dolor.



Ribonucleótidos El ácido ribonucleico está formado por ribonucleósidos que se enlazan dando lugar a un polímero. Este polímero no puede estar enlazado por uniones glicosídicas como otros polisacáridos, ya que los enlaces glicosídicos se utilizan para enlazar la ribosa a las bases heterocíclicas. En su lugar, las unidades de ribonucleósidos se unen a través de enlaces de fosfato. El grupo hidroxilo 5′ de cada ribofuranósido se esterifica con ácido fosfórico. Al ribonucleósido que está fosforilado en el carbono 5′ se le denomina **ribonucleótido.** Los cuatro ribonucleótidos comunes, representados en la Figura 23.23, son versiones fosforiladas de los cuatro ribonucleósidos comunes.

Los grupos fosfato de estos ribonucleótidos pueden encontrarse en cualquiera de los tres estados de ionización, dependiendo del pH de la solución. En la mayoría de los organismos, como el pH es prácticamente neutro (pH = 7.4), hay un protón en el grupo fosfato. Sin embargo, por convenio, estos grupos se representan completamente ionizados.





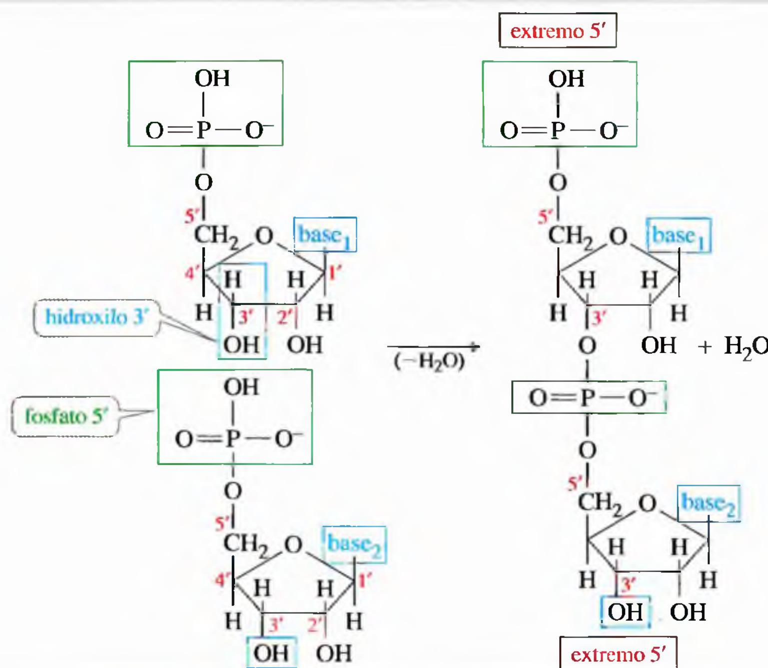
▲ Figura 23.23
Ribonucleótidos comunes. Son ribonucleósidos esterificados por el ácido fosfórico en su posición 5′; el grupo —CH_2OH se encuentra en el extremo de la cadena de ribosa.

[2] *Nota de los traductores:* de forma habitual a los ribonucleótidos indicados en la Figura 23.23 se los conoce con las siglas inglesas CMP, UMP, AMP y GMP, respectivamente. Por ejemplo, CMP deriva de cytidine monophosphate.

23.22 La estructura del ácido ribonucleico

Una vez conocidos los ribonucleótidos individualmente, se estudiará cómo se enlazan estas unidades en el polímero ARN. Cada nucleótido tiene un grupo fosfato en el carbono 5′ (carbono extremo de la ribosa) y un grupo hidroxilo en el carbono 3′. Dos nucleótidos se unen mediante un grupo fosfato entre el grupo fosfato 5′ de un nucleótido y el grupo hidroxilo 3′ de otro (Figura 23.24).

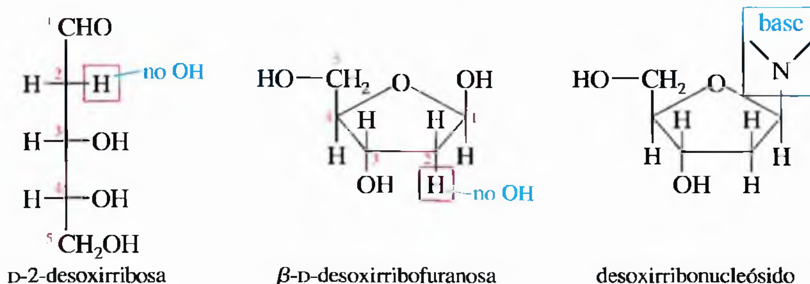
El polímero ARN está formado por la unión de muchos nucleótidos enlazados de esta manera, con un enlace fosfato entre el extremo 5′ de un nucleósido y el extremo 3′ de otro. Una molécula de ARN siempre tiene dos extremos (a no ser que esté en la forma de un gran anillo). Un extremo tiene un grupo 3′ libre y el otro extremo tiene libre un grupo 5′. Nos referiremos a los extremos como *extremo* 3′ y *extremo* 5′ y a las direcciones de replicación como *dirección* 3′→5′ y *dirección* 5′→3′. En las Figuras 23.21 y 23.24 se muestran pequeños fragmentos de ARN, mostrando los extremos 3′ y 5′.



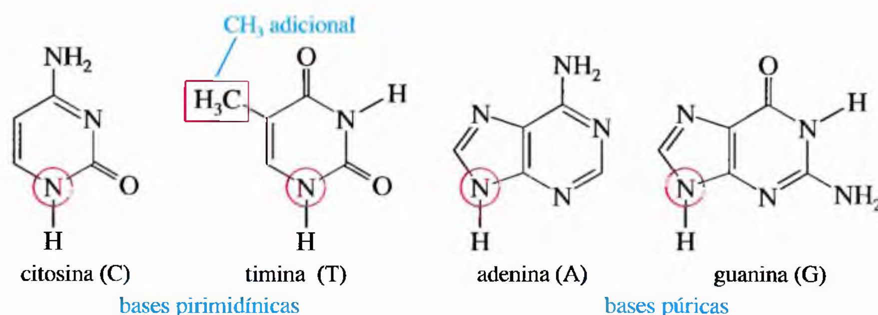
▶ **Figura 23.24**
Dos nucleótidos están enlazados mediante una unión fosfato entre el grupo fosfato 5′ de uno y el grupo hidroxilo 3′ de otro.

23.23 La desoxirribosa y la estructura del ácido desoxirribonucleico

Todas las descripciones que se han hecho de los ribonucleósidos, los ribonucleótidos y del ácido ribonucleico también se pueden aplicar a los componentes del ADN. La diferencia principal entre el ARN y el ADN es la presencia de la D-2-desoxirribosa como azúcar en el ADN en lugar de la D-ribosa que se encuentra en el ARN. El prefijo *desoxi-* significa que se ha perdido un átomo de oxígeno y el número 2 significa que éste pertenecía a C2.



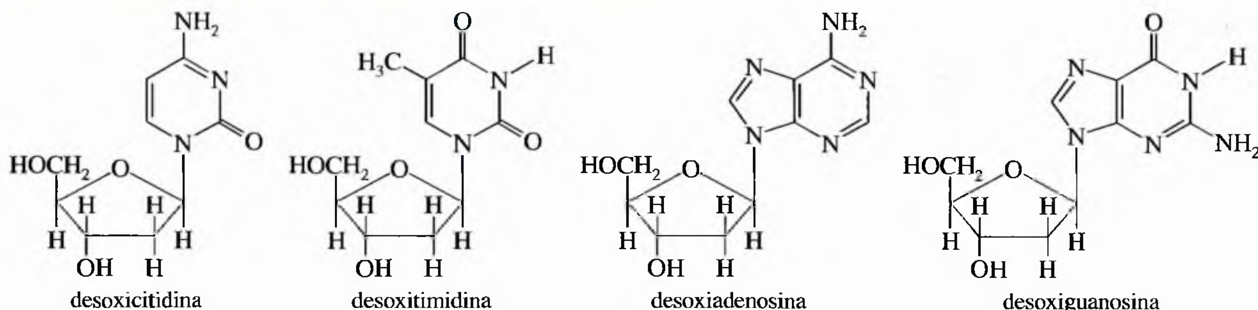
Otra diferencia clave entre el ARN y el ADN es la presencia de timina en el ADN y de uracilo en el ARN. La timina es igual que el uracilo pero con un grupo metilo adicional. Las cuatro bases del ADN son la citosina, timina, adenina y guanina.



Estas cuatro bases se incorporan en los desoxirribonucleósidos y desoxirribonucleótidos de forma similar a las bases en los ribonucleósidos y ribonucleótidos. Las estructuras siguientes muestran los nucleósidos que forman el ADN. Los nucleótidos correspondientes son las mismas estructuras con grupos fosfato en las posiciones 5′.

La estructura del polímero de ADN es similar a la del ARN, excepto en que no tiene grupos hidroxilo en los átomos de carbono 2′ de los anillos de ribosa. Los anillos de desoxirribosa alternando con los fosfatos forman el esqueleto de la molécula, mientras que las bases enlazadas a las unidades de ribosa llevan la información genética. A la secuencia de nucleótidos se le denomina **estructura primaria** del ADN.

Los cuatro desoxirribonucleósidos que constituyen el ADN



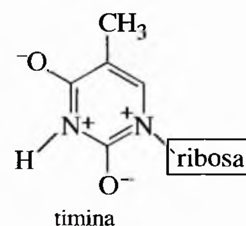
23.23A Apareamiento de las bases

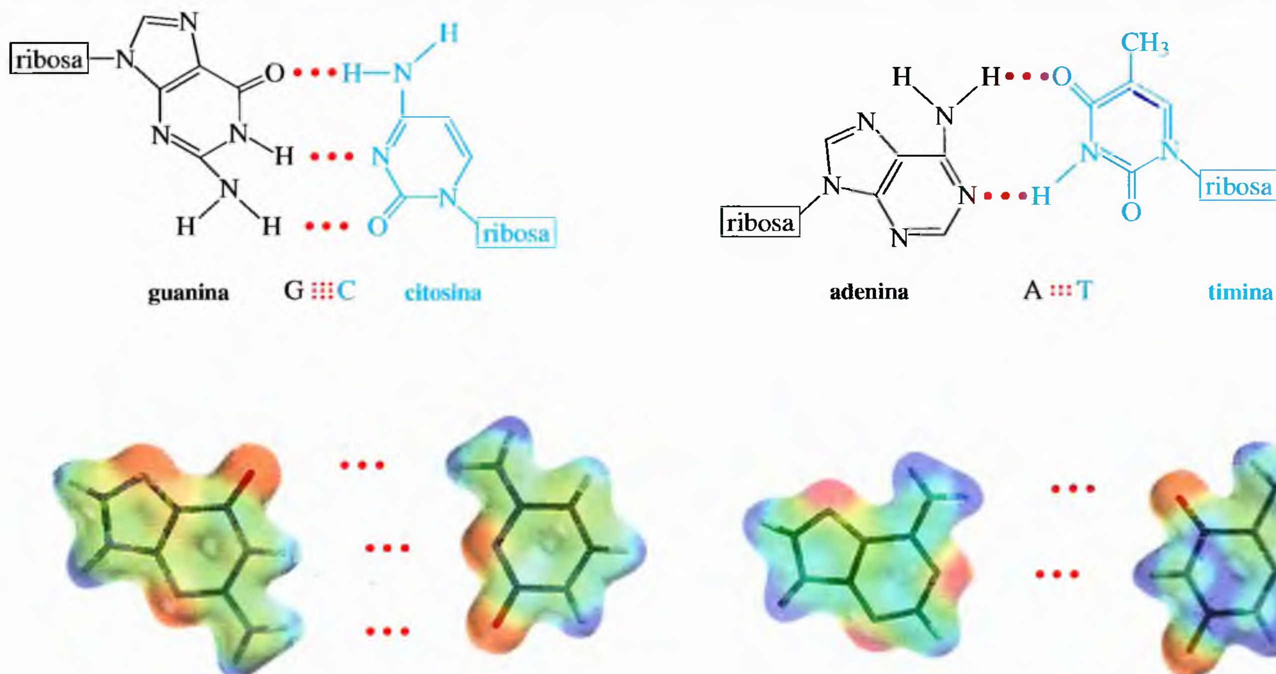
Una vez que se han estudiado las estructuras primarias del ADN y ARN, se verá cómo se reproduce o transcribe la secuencia de nucleótidos en otra molécula. Esta transferencia de información se produce mediante una interacción por enlaces de hidrógeno entre pares de bases específicas.

Cada base pirimidínica forma un par estable mediante enlaces de hidrógeno con sólo una de las dos bases púricas (Figura 23.25). La citosina forma un par, unido por tres enlaces de hidrógeno, con la guanina. La timina (o uracilo en el ARN) forma un par, unido por dos enlaces de hidrógeno, con la adenina. Se dice que la guanina es *complementaria* de la citosina y que la adenina es complementaria de la timina. Esta formación de pares de bases fue supuesta por primera vez en 1950, cuando Erwin Chargaff de la Universidad de Columbia (EE.UU.) observó que varias moléculas de ADN, tomadas de una amplia variedad de especies, tenían aproximadamente la misma cantidad de adenina y de timina, y de guanina y citosina.

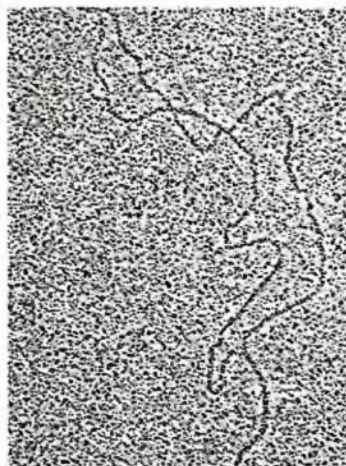
PROBLEMA 23.51

Todos los anillos de las cuatro bases heterocíclicas son aromáticos. Esto es más aparente cuando se representan las formas de resonancia polares de los grupos amida, como la representada para la timina. Vuelva a representar, con los enlaces de hidrógeno, los pares guanina-citosina y adenina-timina que aparecen en la Figura 23.25, utilizando las formas de resonancia polares de las amidas. Indique cómo ayudan estas formas a explicar por qué estos enlaces de hidrógeno son particularmente fuertes. Recuerde que un enlace de hidrógeno se produce entre un átomo de hidrógeno deficiente en electrones y un par de electrones no enlazantes rico en electrones.





▲ **Figura 23.25**
Apareamiento de bases en el ADN y ARN. Cada base púrica forma un par estable mediante enlaces de hidrógeno con una base pirimidínica específica. La guanina forma un par, con tres enlaces de hidrógeno, con la citosina, y la adenina forma un par, con dos enlaces de hidrógeno, con la timina (o uracilo en el ARN). El mapa de potencial electrostático muestra que el enlace de hidrógeno se produce entre átomos de hidrógeno pobres en electrones (regiones en azul) y átomos de nitrógeno u oxígeno (regiones en rojo). (En estas representaciones, la «ribosa» representa el β-D-2-desoxirribofuranósido en el ADN y el β-D-ribofuranósido en el ARN.)



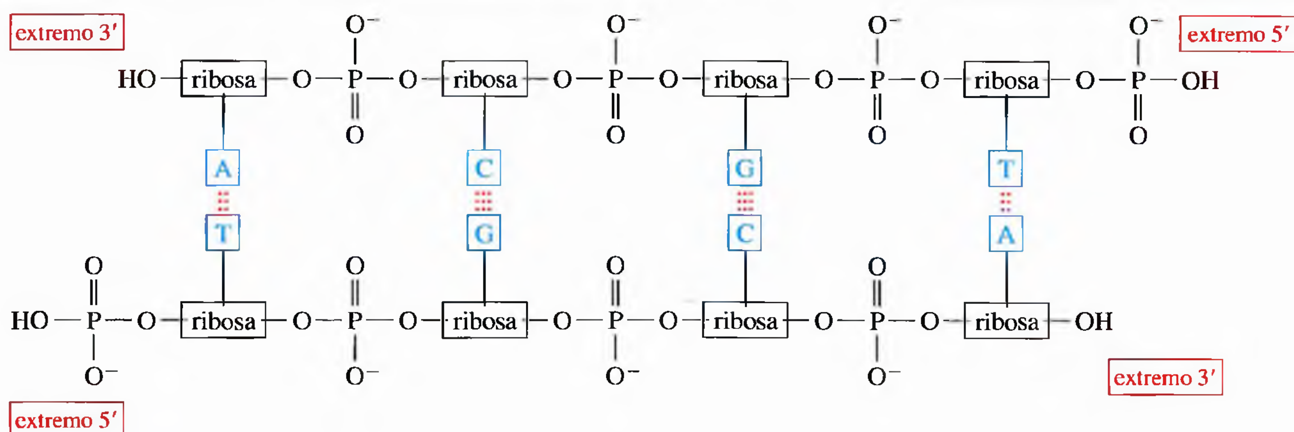
Microfotografía electrónica de la doble hélice del ADN con desenrollamiento parcial para mostrar las cadenas individuales (ampliación 13 000X).

23.23B Doble hélice del ADN

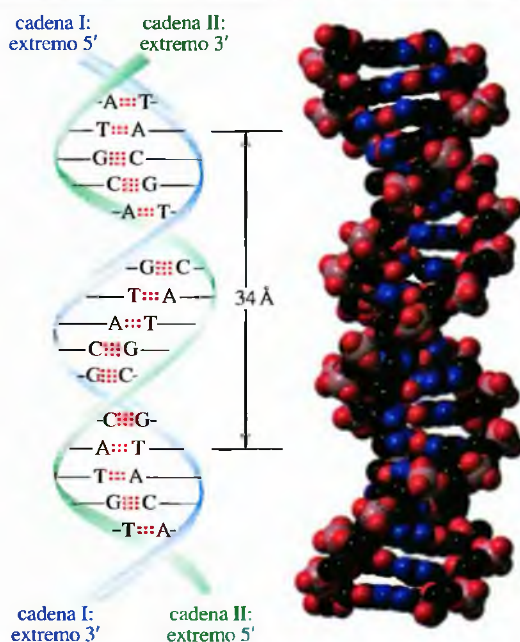
En 1953, James D. Watson y Francis C. Crick utilizaron modelos de difracción de rayos X de fibras de ADN para determinar la estructura molecular y la conformación del ADN. Encontraron que el ADN contenía dos cadenas de polinucleótidos complementarios que se unían mediante enlaces de hidrógeno entre pares de bases. En la Figura 23.26 se representa una parte de la doble hélice del ADN, con cada base apareada con su complementaria. Las dos ramas son antiparalelas: una rama tiene la disposición 3′ ⟶ 5′ de izquierda a derecha, mientras que la otra está dispuesta en sentido contrario, 5′ ⟶ 3′ de izquierda a derecha.

Watson y Crick también encontraron que las dos ramas complementarias de ADN adquirían una conformación helicoidal de unos 20 Å de diámetro, con las dos cadenas enrolladas alrededor del mismo eje. La hélice hace un giro completo cada diez residuos, o aproximadamente cada 34 Å de longitud. En la Figura 23.27 se representa la doble hélice del ADN. En esta representación dos azúcares, con unión fosfato, forman la doble hélice vertical con las bases heterocíclicas situadas horizontalmente en el centro. Las fuerzas atractivas entre las nubes electrónicas pi de las bases pirimidínicas y púricas aromáticas son sustanciales, ya que ayudan a estabilizar la disposición helicoidal.

Cuando el ADN se replica (para prepararse para la división celular) un enzima desenrolla parte de la doble cadena. Nucleótidos individuales se enlazan, mediante enlaces de hidrógeno, con sus complementarios en la parte desenrollada del ADN, y un enzima



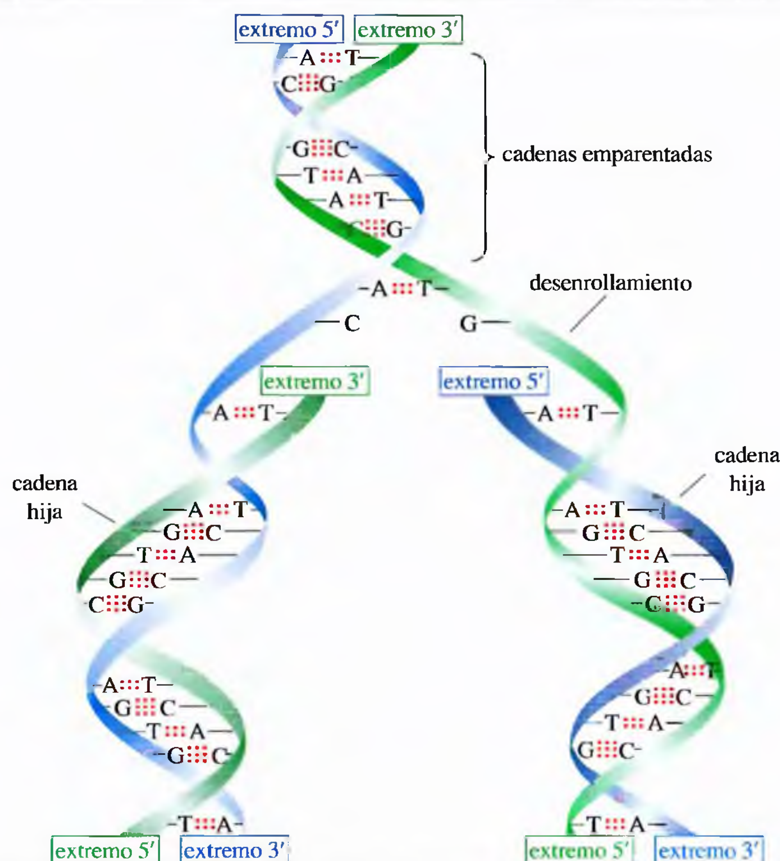
▲ Figura 23.26
El ADN suele estar formado por dos cadenas complementarias, con todos los pares de bases unidos mediante enlaces de hidrógeno. Las dos cadenas son antiparalelas, colocándose en sentidos opuestos.



◀ Figura 23.27
Doble hélice de ADN. Dos cadenas complementarias se unen mediante enlaces de hidrógeno entre los pares de bases. Esta doble cadena se enrolla en disposición helicoidal.

denominado *ADN polimerasa* los acopla para formar una nueva cadena. Este proceso se representa esquemáticamente en la Figura 23.28. Un proceso similar transcribe el ADN en una molécula complementaria de ARN mensajero para que sea utilizada por los ribosomas como modelo para la síntesis de proteínas.

Se tiene bastante información sobre la replicación del ADN y la traslación de la secuencia ADN/ARN de bases en proteínas. Estos aspectos de la química de los ácidos nucleicos forman parte del campo de la *biología molecular* y se estudian detalladamente en los cursos de bioquímica.



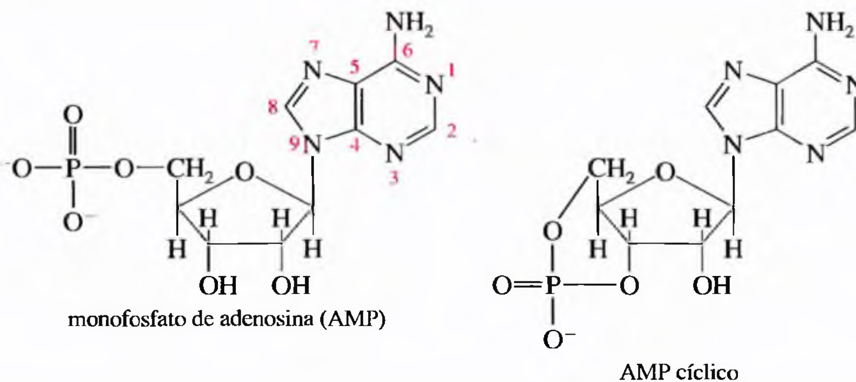
▶ **Figura 23.28**
Replicación de la doble cadena de ADN. A cada una de las cadenas originales se une una nueva cadena, gracias al enzima ADN polimerasa que forma los enlaces fosfato del esqueleto molecular.

23.24 Funciones adicionales de los nucleótidos

Generalmente se piensa en nucleótidos como en los monómeros que forman el ADN y el ARN, pero estas biomoléculas sirven para una gran variedad de funciones bioquímicas adicionales. Brevemente se considerarán algunas de estas funciones.

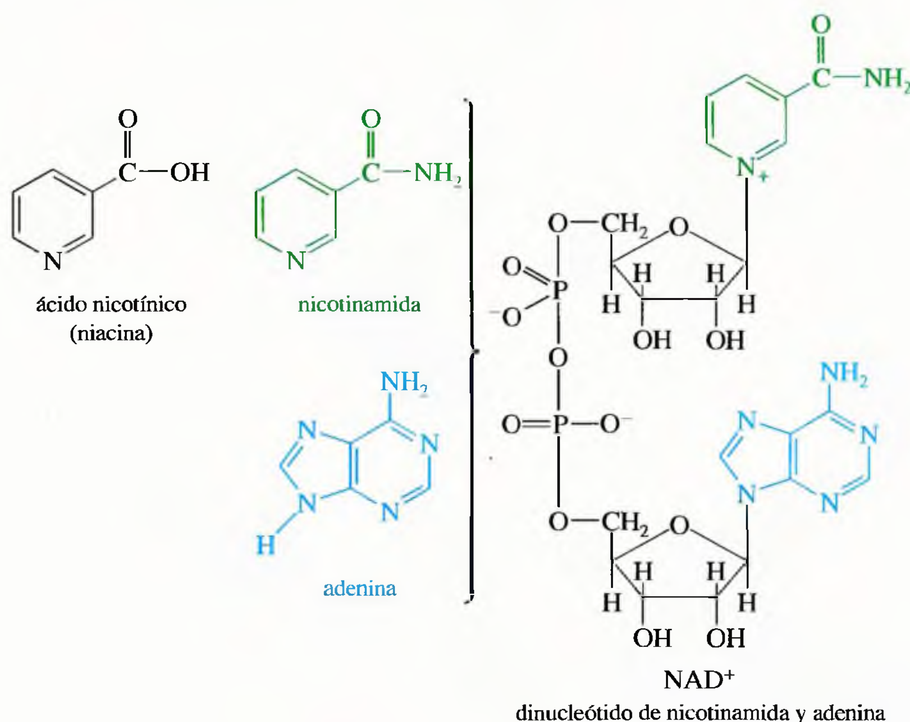
AMP: hormona reguladora El monofosfato de adenosina (AMP) también existe en forma cíclica, donde los grupos hidroxilo 3′ y 5′ están esterificados por el mismo grupo fosfato. Este *AMP cíclico* está implicado en la transmisión y ampliación de las señales químicas de otras hormonas.

El enzima adenosina-desaminasa sustituye el grupo amino C-6 por un grupo hidroxilo, paso importante en el metabolismo de la purina. Una deficiencia genética de este enzima produce una inmunodeficiencia severa, conocida como el «síndrome burbuja», ya que los niños que la padecen han de vivir en un ambiente esterilizado.



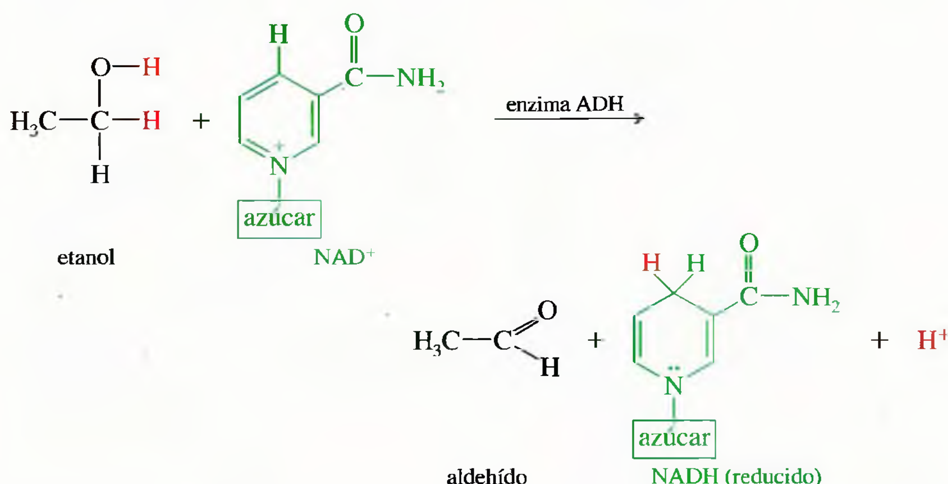
NAD: coenzima El dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD) es uno de los principales reactivos de oxidación-reducción de los sistemas biológicos. Este nucleótido está formado por dos anillos de D-ribosa (*di*nucleótido) enlazados por fosfatos en 5′. El aglicón de una ribosa es la nicotinamida y el aglicón de la otra es la adenina. Una dieta

deficiente en ácido nicotínico (niacina) produce la enfermedad conocida como *pelagra*, que se caracteriza por la incapacidad de sintetizar suficiente NAD.

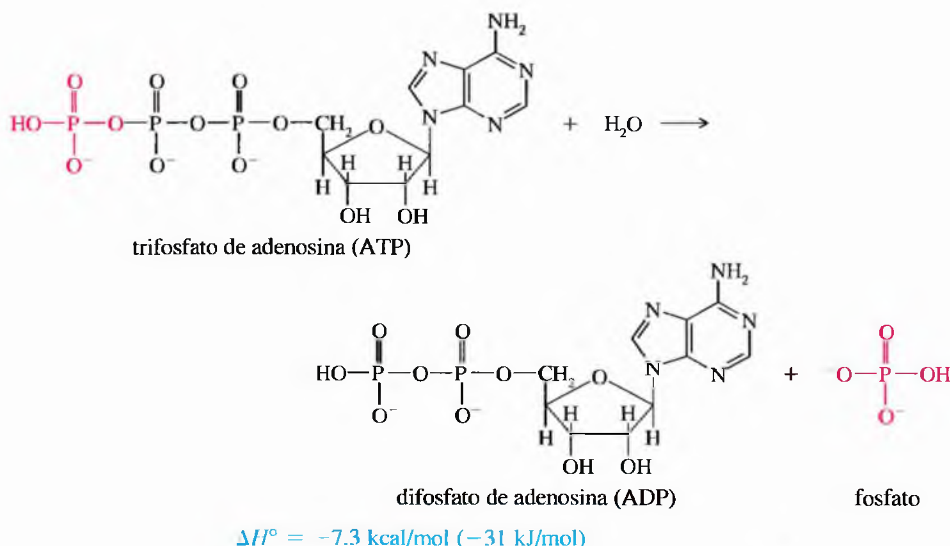


En la siguiente ecuación se puede observar cómo la NAD^+ sirve como agente oxidante en la oxidación biológica de un alcohol. La nicotinamida de la NAD toma parte en la reacción. Al enzima que cataliza esta reacción se le conoce como alcohol deshidrogenasa (ADH).

ATP: una fuente de energía Cuando se oxida la glucosa en las células de los seres vivos, la energía liberada se utiliza para sintetizar *trifosfato de adenosina* (ATP[3]), éster del anhídrido del ácido fosfórico. Como en la mayoría de los anhídridos, la hidrólisis de ATP es muy exotérmica. Como productos de la hidrólisis se obtienen difosfato de adenosina (ADP[3]) y fosfato inorgánico.



[3] *Nota de los traductores:* al trifosfato de adenosina y al difosfato de adenosina se los conoce comúnmente por los acrónimos ingleses ATP y ADP, respectivamente.



La adenosina también puede actuar como neurotransmisor que induce el sueño. La cafeína bloquea el receptor de adenosina, por lo que produce insomnio.

El que la hidrólisis de ATP sea muy exotérmica se explica a partir de los calores de hidratación de los productos. El ADP es tan fácil de hidratar como el ATP, pero el calor de hidratación del fosfato inorgánico es elevado. La hidrólisis también reduce la repulsión electrostática de los tres grupos fosfato del ATP cargados negativamente. La hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP) libera 7.3 kcal (31 kJ) de energía por mol de ATP. Ésta es la energía que las células de los músculos utilizan para su contracción y todas las células la utilizan para llevar a cabo sus procesos químicos endotérmicos.

Glosario del Capítulo 23

Ácido aldárico (ácido glicárico, ácido sacárico) Ácido carboxílico que se forma por la oxidación de los dos átomos de carbono terminales de un monosacárido. (p. 1074)

Ácido aldónico (ácido glicónico) Ácido monocarboxílico formado por la oxidación de un grupo aldehído de una aldosa. (p. 1073)

Ácido desoxirribonucleico (ADN) Biopolímero de los desoxirribonucleótidos que sirve como modelo para la síntesis del ácido ribonucleico. El ADN también es el modelo de su propia replicación, desenrollándose y apareándose, mediante una acción enzimática, con sus bases complementarias. (p. 1102)

Ácido ribonucleico (ARN) Biopolímero de ribonucleótidos que controla la síntesis de las proteínas. La síntesis del ARN generalmente está controlada y modulada, en la célula, por el ADN. (p. 1102)

Aglicón Residuo (no azúcar) enlazado al carbono anomérico de un glicósido (forma acetálica de un azúcar). Los aglicones generalmente van unidos al azúcar a través de un oxígeno o un nitrógeno. (p. 1077)

Alditol (alcohol de azúcar) Polialcohol formado por la reducción de un grupo carbonilo de un monosacárido. (p. 1072)

Aldosa Monosacárido que contiene un grupo carbonílico aldehído. (p. 1059)

Almidones Clase de α-1,4′ polímeros de la glucosa que son utilizados como reserva de carbohidratos por las plantas. (p. 1096)

- **Amilosa:** polímero lineal de α-1,4′ de la D-glucopiranosa que es un componente soluble en agua del almidón
- **Amilopectina:** polímero ramificado de α-1,4′ de la D-glucopiranosa, componente del almidón e insoluble en agua. Las ramificaciones se producen en los enlaces glicosídicos α-1,6′.
- **Glucógeno:** polímero muy ramificado de α-1,4′ de la D-glucopiranosa que utilizan los animales para almacenar carbohidratos. Las ramificaciones se producen en los enlaces glicosídicos α-1,6′.

Aminoazúcar Azúcar (como la glucosamina) en el que se ha sustituido un grupo hidroxilo por un grupo amino. (p. 1098)

Anómeros Estereoisómeros de un azúcar que sólo se diferencian en la configuración del carbono anomérico. Los anómeros pueden ser α o β, dependiendo de si el grupo hidroxilo anomérico (o el aglicón del glicósido) es *trans* (α) o *cis* (β) respecto al grupo terminal $—CH_2OH$. (p. 1068)

Azúcar (sacárido) Cualquier carbohidrato, independientemente de su estructura, complejidad o sabor. Un azúcar simple es un monosacárido. (p. 1057)

Azúcar reductor Cualquier azúcar que da positiva la prueba de Tollens. Tanto las cetosas como las aldosas dan positiva la prueba de Tollens. (p. 1075)

Carbohidratos (azúcares) Tipo de aldehídos y cetonas polihidroxilados, muchos de los cuales tienen la fórmula $C_n(H_2O)_m$, de la cual se deriva el nombre de «hidratos de carbono» o «carbohidratos». (p. 1057)

Carbono anomérico Carbono hemiacetálico de la forma cíclica de un azúcar (que corresponde al carbono carbonílico de la forma de cadena abierta). El carbono anomérico es fácil de identificar, ya que es el único carbono que tiene dos enlaces con átomos de oxígeno. (p. 1068)

Celulosa Polímero β-1,4′ lineal de la D-glucopiranosa. La celulosa forma las paredes celulares de las plantas, y es el principal constituyente de la madera y del algodón. (p. 1095)

Cetosa Monosacárido que contiene un grupo carbonilo cetona. (p. 1059)

Degradación Reacción en la que se produce la pérdida de un átomo de carbono. (p. 1081)

Degradación de Ruff Método para acortar la cadena, en un átomo de carbono, de una aldosa mediante el tratamiento con agua bromada, seguida de peróxido de hidrógeno y $Fe_2(SO_4)_3$. (p. 1081)

Desoxiazúcar Azúcar en el que se ha sustituido un grupo hidroxilo por un hidrógeno. Los desoxiazúcares se reconocen por la presencia de un grupo metileno o un grupo metilo. (p. 1102)

Dextrosa Isómero dextrorrotatorio de la glucosa, D-(+)-glucosa. (p. 1070)

Disacárido Carbohidrato cuya hidrólisis da lugar a dos moléculas de monosacáridos. (p. 1090)

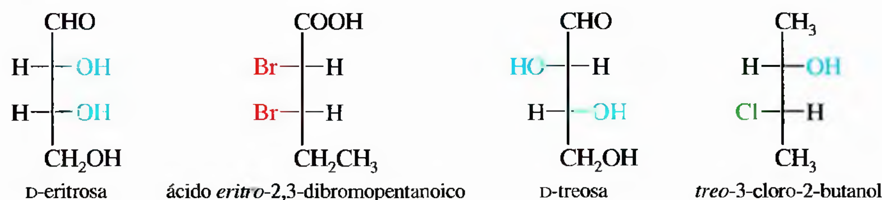
Enlace glicosídico Término general para el enlace acetal de un carbono anomérico enlazando dos unidades de monosacáridos. (p. 1091)

Enlace galactosídico: enlace glicosídico que utiliza un enlace acetal del carbono anomérico de la galactosa.

Enlace glucosídico: enlace glicosídico que utiliza un enlace acetal del carbono anomérico de la glucosa.

Epímeros Dos azúcares diastereoméricos que sólo difieren en la configuración de un átomo de carbono asimétrico. Los átomos de carbono epiméricos generalmente se especifican diciendo, por ejemplo, «epímeros en C4». Si un átomo de carbono epimérico no está especificado, se supone que es C2. A la interconversión de los epímeros se le denomina **epimerización**. (p. 1063)

Eritro* y *treo Son diastereómeros que tienen grupos similares en el mismo lado (*eritro*) o en lados opuestos (*treo*) de la proyección de Fischer. Esta terminología se deriva de los nombres de las aldotetrosas *eritrosa* y *treosa*. (p. 1062)



Estructura primaria La estructura primaria de un ácido nucleico es la secuencia de los nucleótidos que forman el polímero. Esta secuencia determina las características genéticas del ácido nucleico. (p. 1103)

Furanosa Forma hemiacetálica cíclica de cinco miembros de un azúcar. (p. 1067)

Furanósido Glicósido cíclico de cinco miembros. (p. 1075)

Glicósido Forma acetálica cíclica de un azúcar. Los glicósidos son estables frente a las bases y son azúcares no reductores. Los glicósidos generalmente son **furanósidos** (cinco miembros) o **piranósidos** (seis miembros), y se encuentran en las formas anoméricas α y β. (p. 1075)

Glucósido Glicósido derivado de la glucosa. (p. 1075)

Monosacárido Carbohidrato que no experimenta hidrólisis de los enlaces glicosídicos para dar lugar a moléculas de azúcar más pequeñas. (p. 1069)

Mutarrotación Cambio espontáneo de la rotación óptica que se produce cuando un anómero puro de un azúcar en su forma hemiacetálica está en equilibrio con el otro anómero y da lugar a una mezcla en equilibrio cuya rotación óptica es igual al valor medio de las rotaciones ópticas de los dos anómeros. (p. 1069)

Nucleósido *N*-glicósido de la β-D-ribofuranosa o de la β-D-desoxirribofuranosa, en el que el aglicón es uno de los derivados de la pirimidina o de la purina. (p. 1100)

Nucleótido Éster 5′-fosfato de un nucleósido. (p. 1101)

Oligosacárido Carbohidrato cuya hidrólisis da entre dos y diez unidades de monosacáridos, pero no tantas como un polisacárido. (p. 1095)

Osazona Producto, que contiene dos residuos fenilhidrazona, que se forma a partir de la reacción de un azúcar reductor con fenilhidracina. (p. 1080)

Piranosa Forma hemiacetálica cíclica de seis miembros de un azúcar. (p. 1067)
Piranósido Glicósido cíclico de seis miembros. (p. 1075)
Polisacárido Carbohidrato cuya hidrólisis da lugar a muchas moléculas de monosacárido. (p. 1095)
Proyección de Haworth Representación en forma de anillo plano de un azúcar cíclico. La proyección de Haworth no muestra las posiciones axiales y ecuatoriales de una piranosa, pero muestra la relación *cis* y *trans*. (p. 1065)
Prueba de Tollens Ensayo para reducir azúcares, que utiliza el mismo complejo amoniacal de plata que se usa en la prueba de los aldehídos. Si la prueba es positiva, se produce un precipitado de plata, generalmente en forma de espejo de plata. El reactivo de Tollens es básico, por lo que promueve los reordenamientos enodiol que interconvierten las cetosas y aldosas; por lo tanto, tanto las cetosas como las aldosas dan positiva las prueba de Tollens si se encuentran en sus formas hemiacetálicas, en equilibrio con las estructuras carbonílicas de cadena abierta. (p. 1074)
Quitina Polímero β-1,4′ de la *N*-acetilglucosamina que es responsable de la dureza y rigidez del exoesqueleto de los insectos y de los crustáceos. (p. 1098)
Rayón Fibra comercial que se fabrica a partir de celulosa regenerada. (p. 1095)
Reordenamiento enodiol (reacción de Lobry de Bruyn-Alberta van Ekenstein) Tautomerización, catalizada por una base, que interconvierte aldosas y cetosas con un enodiol como intermedio. Esta enolización también epimeriza al C2 y otros átomos de carbono. (p. 1071)
Ribonucleótido Éster 5′-fosfato de un **ribonucleósido**, componente del ARN basado en la β-D-ribofuranosa y que contiene una de las cuatro bases heterocíclicas como aglicón. (p. 1101)
Series D de los azúcares Azúcares en los que el átomo de carbono asimétrico más alejado del grupo carbonilo tiene la misma configuración que el átomo de carbono asimétrico del D-(+)-gliceraldehído. La mayoría de los azúcares naturales pertenecen a la serie D. (p. 1060)
Series L de los azúcares Azúcares cuyos átomos de carbono asimétricos más alejados del grupo carbonilo tienen la misma configuración que el átomo de carbono asimétrico del L-(−)-gliceraldehído. Los azúcares de la serie L no se encuentran en la naturaleza. (p. 1060)
Síntesis de Kiliani-Fischer Método para alargar una aldosa por el extremo del aldehído. La aldosa se transforma en dos aldosas epímeras con un átomo de carbono adicional; por ejemplo, la síntesis de Kiliani-Fischer transforma la D-arabinosa en una mezcla de D-glucosa y D-manosa. (p. 1081)

Pautas esenciales para resolver los problemas del Capítulo 23

1. Representar la proyección de Fischer de la glucosa y la conformación de silla del anómero β de la glucosa (todos los sustituyentes en posición ecuatorial) de memoria.
2. Reconocer las estructuras de otros anómeros y epímeros de la glucosa, representarlas en forma de proyecciones de Fischer o estructuras de silla, resaltando las diferencias con la estructura de la glucosa.
3. Nombrar correctamente los monosacáridos y disacáridos, y representar las estructuras a partir de sus nombres.
4. Predecir qué carbohidratos mutarrotan, cuáles reducen el reactivo de Tollens, y cuáles experimentan epimerización e isomerización en condiciones básicas (aquellos que tengan hemiacetales libres lo presentarán, pero los glicósidos con acetales completos no).
5. Predecir los productos de las siguientes reacciones de los carbohidratos:
   (a) agua bromada
   (b) ácido nítrico
   (c) $NaBH_4$ o H_2/Ni
   (d) alcoholes y H^+
   (e) CH_3I y Ag_2O
   (f) NaOH y sulfato de dimetilo
   (g) anhídrido acético y piridina
   (h) fenilhidrazina
   (i) degradación de Ruff
   (j) síntesis de Kiliani-Fischer
6. Utilizar la información que se obtiene a partir de esas reacciones para determinar la estructura de un carbohidrato desconocido. Utilizar la información que se obtiene a partir de la metilación y de la ruptura con ácido peryódico para determinar el tamaño del anillo.
7. Representar las formas comunes de los enlaces glicosídicos y reconocer estos enlaces en los disacáridos y polisacáridos.
8. Reconocer la estructura del ADN y ARN, y representar las estructuras de un ribonucleótido y un desoxirribonucleótido.

Problemas

23.52 Defina cada uno de los siguientes términos y ponga un ejemplo de cada uno de ellos.

(a) aldosa **(b)** cetosa **(c)** ácido aldónico
(d) ácido aldárico **(e)** glicósido **(f)** aglicón
(g) azúcar **(h)** anómeros **(i)** *eritro* y *treo*
(j) epímeros **(k)** furanosa **(l)** piranosa
(m) proyección de Haworth **(n)** monosacárido **(o)** polisacárido
(p) disacárido **(q)** ribonucleósido **(r)** ribonucleótido
(s) desoxirribonucleótido **(t)** osazona **(u)** azúcar reductor
(v) aminoazúcar **(w)** enlace glicosídico

23.53 La glucosa es el monosacárido más abundante. De memoria, represente la glucosa en:
(a) La proyección de Fischer de cadena abierta.
(b) La conformación de silla más estable del anómero piranosa más estable.
(c) La proyección de Haworth del anómero piranosa más estable.

23.54 Sin consultar las representaciones ilustradas en este capítulo, represente las conformaciones de silla de:
(a) β-D-manopiranosa (epímero en C2 de la glucosa).
(b) α-D-alopiranosa (epímero en C3 de la glucosa).
(c) β-D-galactopiranosa (epímero en C4 de la glucosa).
(d) *N*-acetilglucosamina, glucosa con el átomo de oxígeno de C2 sustituido por un grupo amino acetilado.

23.55 Clasifique los siguientes monosacáridos. (*Ejemplos:* D-aldohexosa, L-cetotetrosa.)
(a) (+)-glucosa **(b)** (−)-arabinosa **(c)** L-fructosa

(d)
```
      CHO
  HO──┼──H
  HO──┼──H
   H──┼──OH
  HO──┼──H
      CH2OH
```
(+)-gulosa

(e)
```
      CH2OH
      C=O
   H──┼──OH
   H──┼──OH
      CH2OH
```
(−)-ribulosa

(f)
```
      CHO
   H──┼──OH
  HO──┼──H
      CH2OH
```
(+)-treosa

23.56 La fructosa es la cetosa que se obtiene a partir del reordenamiento enodiol de la glucosa en el que se desplaza el grupo carbonilo al C2.
(a) Proponga un mecanismo para el reordenamiento enodiol que transforme la D-glucosa en D-fructosa.
(b) Represente los anómeros α y β de la D-fructofuranosa. ¿Cómo se puede decir qué anómero es α y cuál es β independientemente del tamaño del anillo?

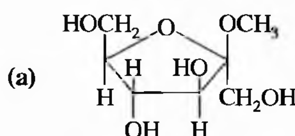
23.57 Las configuraciones relativas de los estereoisómeros del ácido tartárico se determinaron a partir de las siguientes síntesis:
(1) D-(+)-gliceraldehído $\xrightarrow{HCN}$ diastereómeros A y B (separados).
(2) La hidrólisis de A y de B utilizando $Ba(OH)_2$ acuoso da lugar a C y D, respectivamente.
(3) La oxidación de C y D con HNO_3 dio lugar a ácido (−)-tartárico y a ácido *meso*-tartárico, respectivamente.
(a) Como ya sabe la configuración absoluta del D-(+)-gliceraldehído, utilice proyecciones de Fischer para representar las configuraciones absolutas de A, B, C y D.
(b) Represente las configuraciones absolutas de los tres estereoisómeros del ácido tartárico: ácido (+)-tartárico, ácido (−)-tartárico y ácido *meso*-tartárico.

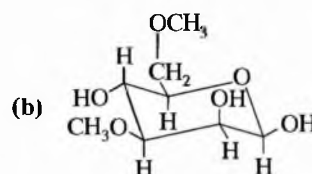
23.58 Utilice la Figura 23.3 (familia D de las aldosas) para nombrar las siguientes aldosas:
(a) epímero en C2 de la D-arabinosa **(b)** epímero en C3 de la D-manosa **(c)** epímero en C3 de la D-treosa
(d) enantiómero de la D-galactosa **(e)** epímero en C5 de la D-glucosa

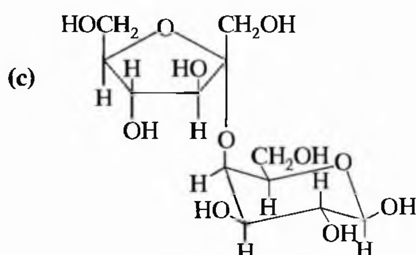
23.59 Represente los siguientes derivados de azúcares:
(a) β-D-glucopiranósido de metilo **(b)** 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-galactopiranosa
(c) 1,3,6-tri-*O*-metil-D-fructopiranosa **(d)** 1,3,6-tri-*O*-metil-α-D-fructofuranósido de metilo

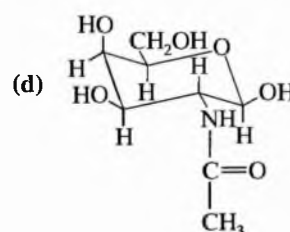
23.60 Represente las estructuras (utilizando conformaciones de silla de piranosas) de los siguientes disacáridos:
(a) 4-*O*-(α-D-glucopiranosil)-D-galactopiranosa **(b)** α-D-fructofuranosil-β-D-manopiranósido
(c) 6-*O*-(β-D-galactopiranosil)-D-glucopiranosa

23.61 Diga el nombre sistemático completo de cada una de las siguientes estructuras:

(a) 

(b) 

(c) 

(d) 

23.62 ¿Cuál de los azúcares mencionados en los Problemas 23.59, 23.60 y 23.61 son azúcares reductores? ¿Cuáles experimentan mutarrotación?

23.63 Prediga qué productos se obtienen cuando la D-galactosa reacciona con cada uno de los siguientes reactivos:
(a) Br_2 y H_2O **(b)** NaOH, H_2O **(c)** CH_3OH, H^+ **(d)** $Ag(NH_3)_2^+ \; ^-OH$
(e) H_2, Ni **(f)** Ac_2O **(g)** exceso de CH_3I, Ag_2O **(h)** $NaBH_4$
(i) Br_2, H_2O, después H_2O_2 y $Fe_2(SO_4)_3$ **(j)** HCN, después H_3O^+, después Na(Hg) **(k)** exceso de HIO_4

23.64 Represente las estructuras de los productos que se espera obtener cuando a los siguientes carbohidratos se les somete a una metilación seguida de una hidrólisis ácida. En cada caso, sugiera qué reactivo sería el más apropiado para el paso de metilación.
(a) D-fructosa **(b)** α-D-glucopiranósido de etilo **(c)** sacarosa **(d)** lactosa **(e)** genciobiosa **(f)** quitina

23.65 **(a)** ¿Cuál de las D-aldopentosas dará lugar a ácidos aldáricos ópticamente activos cuando se oxiden con HNO_3?
(b) ¿Cuál de las D-aldotetrosas dará lugar a ácidos aldáricos ópticamente activos cuando se oxiden con HNO_3?
(c) Se sabe que el azúcar X es una D-aldohexosa. Cuando se oxida con HNO_3, X da lugar a un ácido aldárico ópticamente inactivo. Cuando X se degrada a una aldopentosa, la oxidación de la aldopentosa da lugar a un ácido aldárico ópticamente activo. Determine la estructura de X.
(d) Aunque el azúcar X da lugar a un ácido aldárico ópticamente inactivo, la pentosa que se forma por degradación da lugar a un ácido aldárico ópticamente activo. ¿Contradice este hecho el principio de que los reactivos ópticamente inactivos no puedan formar productos ópticamente activos?
(e) Represente los productos que se obtienen si la aldopentosa que se obtiene a partir de la degradación de X se degrada posteriormente a una aldotetrosa. ¿El HNO_3 oxida esta aldotetrosa a un ácido aldárico ópticamente activo?

23.66 **(a)** Diga qué productos se espera obtener cuando el (+)-gliceraldehído reacciona con HCN.
(b) ¿Qué relación hay entre los productos?, ¿cómo se podrían separar?
(c) ¿Los productos son ópticamente activos? Explíquelo.

23.67 Cuando la fructosa reacciona con el reactivo de Tollens, los productos mayoritarios son los iones carboxilato del ácido manónico y ácido glucónico.
(a) Proponga un mecanismo para indicar cómo se isomeriza la fructosa a una mezcla de glucosa y manosa en presencia del reactivo de Tollens.
(b) Explique por qué el agua bromada es mejor que el reactivo de Tollens para la oxidación de las aldosas a ácidos aldónicos.

23.68 Cuando la resina del arbusto *Sterculia setigera* se somete a hidrólisis ácida, uno de los componentes solubles en agua, producto de la hidrólisis, es la tagatosa. De la tagatosa se conoce la siguiente información.
(1) Fórmula molecular $C_6H_{12}O_6$.
(2) Experimenta mutarrotación.
(3) No reacciona con agua bromada.
(4) Reduce el reactivo de Tollens para dar lugar a ácido D-galactónico y ácido D-talónico.
(5) La metilación de la tagatosa (utilizando CH_3I y Ag_2O) seguida de hidrólisis ácida da lugar a 1,3,4,5-tetra-*O*-metiltagatosa.
(a) Represente la estructura de proyección de Fischer de la forma de cadena abierta de la tagatosa.
(b) Represente la conformación más estable de la forma hemiacetálica cíclica más estable de la tagatosa.

23.69 Después de una serie de síntesis de Kiliani-Fischer del (+)-gliceraldehído, se aísla un azúcar desconocido de la mezcla de reacción. Se obtiene la siguiente información experimental:
(1) Fórmula molecular $C_6H_{12}O_6$.
(2) Experimenta mutarrotación.
(3) Reacciona con agua bromada para dar lugar a un ácido aldónico.
(4) Reacciona con fenilhidrazina para dar lugar a una osazona, pf = 178°C.
(5) Reacciona con HNO_3 para dar lugar a un ácido aldárico ópticamente activo.
(6) La degradación de Ruff, seguida de oxidación con HNO_3, da lugar a un ácido aldárico ópticamente inactivo.
(7) Dos degradaciones de Ruff, seguidas de oxidación con HNO_3, dan lugar a un ácido *meso*-tartárico.
(8) La formación de glicósido de metilo (utilizando CH_3OH y HCl), seguida de oxidación con ácido peryódico, da lugar a una mezcla de productos que incluye el (+)-gliceraldehído.
(a) Represente la estructura de proyección de Fischer para la forma de cadena abierta de este azúcar desconocido. Utilice la Figura 23.3 para nombrar el azúcar.
(b) Represente la conformación más estable de la forma hemiacetálica más estable de este azúcar y dé un nombre sistemático completo a la estructura.

23.70 Un disacárido reductor desconocido se encuentra que no es afectado por enzimas invertasas. El tratamiento con una α-galactosidasa rompe el disacárido, y da lugar a una molécula de D-fructosa y una molécula de D-galactosa. Cuando se trata el disacárido con yodometano y óxido de plata y, a continuación, se hidroliza con ácido diluido, los productos que se obtienen son 2,3,4,6-tetra-*O*-metilgalactosa y 1,3,4-tri-*O*-metilfructosa. Proponga una estructura para este disacárido y diga su nombre sistemático completo.

23.71 Represente las estructuras de los siguientes nucleótidos:
(a) Trifosfato de guanosina (GTP).
(b) Monofosfato de desoxicitidina (dCMP).
(c) Monofosfato cíclico de guanosina (cGMP).

23.72 Represente la estructura de los cuatro segmentos residuales del ADN con la secuencia siguiente:

(extremo 3′) G-T-A-C (extremo 5′)

23.73 Al descubrimiento de Erwin Chargaff de que el ADN contiene cantidades equimoleculares de guanina y citosina, y cantidades equimoleculares de adenina y timina se lo conoce como *regla de Chargaff*.

G = C y A = T

(a) ¿Implica la regla de Chargaff que en el ADN hay la misma cantidad de guanina y de adenina? Es decir, ¿G = A?
(b) ¿Implica la regla de Chargaff que la suma de los residuos de purina es igual a la suma de residuos de pirimidina? Es decir, ¿A + G = C + T?
(c) ¿La regla de Chargaff sólo se aplica a la doble cadena de ADN, o también se aplicaría a cada cadena individual si la cadena de doble hélice estuviese separada en dos cadenas complementarias?

23.74 Los retrovirus como el HIV, agente patógeno responsable del SIDA, incorporan un modelo de ARN que se transcribe en ADN durante la infección. El enzima *transcriptasa inversa* que copia el ARN en ADN es relativamente no selectivo y propenso a errores, lo que da lugar a una velocidad de mutación alta. Su falta de selectividad se aprovecha en el fármaco anti-HIV, el AZT (3′-azido-2′,3′-didesoxitimidina), que se fosfata y se incorpora mediante la transcriptasa inversa al ADN, donde actúa como finalizador de la cadena. Las polimerasas ADN de los mamíferos son más selectivas, tienen gran afinidad por el AZT, por lo que su toxicidad es relativamente baja.

Represente las estructuras del AZT y de la desoxitimidina natural. Represente la estructura del AZT 5′-trifosfato, derivado que inhibe la transcriptasa inversa.

***23.75** La exposición a ácido nitroso (*véase* Sección 19.17), encontrado algunas veces en las células, puede transformar la citosina en uracilo.
(a) Proponga un mecanismo para esta conversión.
(b) Explique cómo esta conversión sería mutagénica en la replicación.
(c) El ADN generalmente tiene timina, en lugar de uracilo (el cual se encuentra en el ARN). Basándose en este hecho, explique por qué la mutación, inducida por ácido nitroso, de la citosina a uracilo se repara con más facilidad en el ADN que en el ARN.

CAPÍTULO 24

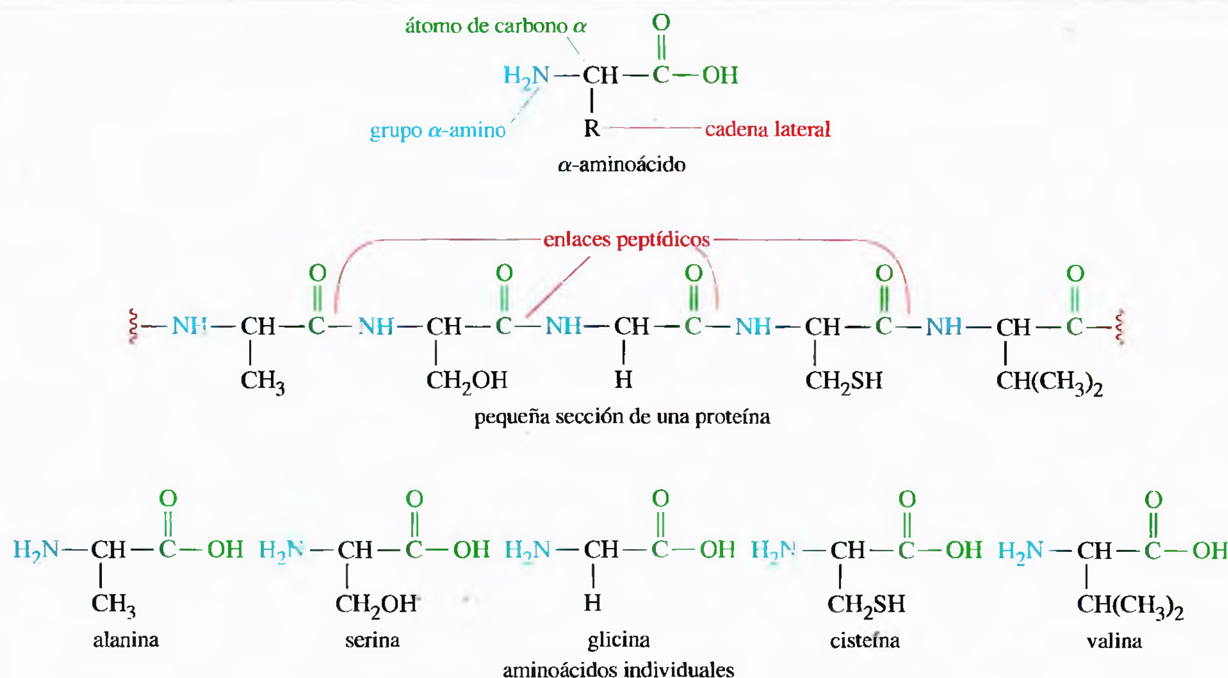
Aminoácidos, péptidos y proteínas



24.1 Introducción

Las proteínas son las moléculas orgánicas más abundantes en los animales, y juegan un papel importante en todos los aspectos de la estructura y funciones de las células. Las proteínas son biopolímeros de **α-aminoácidos**, denominados así porque el grupo amino está enlazado al átomo de carbono α, átomo más próximo al grupo carbonilo. Las propiedades físicas y químicas de las proteínas se determinan a partir de los aminoácidos que las forman. Las subunidades de aminoácidos individuales están unidas mediante «enlaces amida», conocidos como **enlaces peptídicos**. En la Figura 24.1 se representa la estructura general de un α-aminoácido y de una proteína.

Las proteínas tienen un amplio intervalo de estructuras y propiedades catalíticas debido a su diferente composición en aminoácidos. Debido a su versatilidad, las proteínas tienen una gran variedad de funciones en los seres vivos. En la Tabla 24.1 se enumeran algunas de las funciones de las principales proteínas.



▲ **Figura 24.1**
Estructura de una proteína general y de los aminoácidos que la forman. Los aminoácidos están unidos mediante «enlaces amida» denominados enlaces peptídicos.

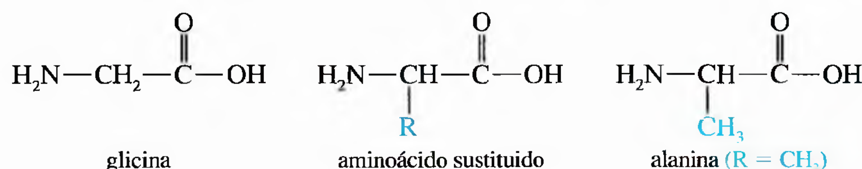
TABLA 24.1 Ejemplos de funciones de las proteínas

Clases de proteínas	Ejemplo	Funciones del ejemplo
proteínas estructurales	colágeno, queratina	tendones, piel, pelo, uñas
enzimas	ADN polimerasa	replicación y reparación del ADN
proteínas de transporte	hemoglobina	transporte de O_2 a las células
proteínas contráctiles	actina, miosina	produce la contracción de los músculos
proteínas protectoras	anticuerpos	compleja las proteínas extrañas
hormonas	insulina	regula el metabolismo de la glucosa
toxinas	veneno de las serpientes	incapacita a las presas

El estudio de las proteínas es una de las principales ramas de la bioquímica y no está clara la separación entre la química orgánica de las proteínas y su bioquímica. En este capítulo, se comienza el estudio de las proteínas a partir de las propiedades de sus constituyentes, los aminoácidos. También se estudia cómo se enlazan los aminoácidos (monómeros) para formar los polímeros de proteínas y cómo dependen las propiedades de las proteínas de las de sus constituyentes, los aminoácidos. Se necesitan estos conocimientos básicos para el posterior estudio de la estructura de las proteínas, y de sus funciones bioquímicas.

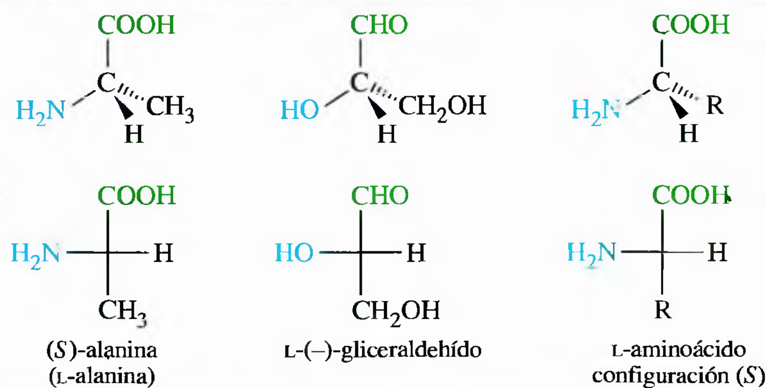
24.2 Estructura y estereoquímica de los α-aminoácidos

El término **aminoácido** define a cualquier molécula que contiene un grupo amino y un grupo ácido; sin embargo, este término casi siempre se utiliza para designar a un α-aminoácido. El α-aminoácido más simple es el ácido amino acético, denominado *glicina*. Otros aminoácidos comunes tienen cadenas laterales (simbolizadas por R) sustituidas en el átomo de carbono α. Por ejemplo, la alanina es el aminoácido con un grupo metilo como cadena lateral.



Excepto la glicina, todos los α-aminoácidos son quirales. En todos los casos (excepto en la glicina), el átomo de carbono α es asimétrico y constituye un centro quiral. En casi todos los aminoácidos naturales, el átomo de carbono α tiene configuración (*S*). En la Figura 24.2 se representa la proyección de Fischer del enantiómero (*S*) de la alanina, con la cadena de carbonos en la vertical y el carbono carbonílico en la parte superior. Se puede observar que la (*S*)-alanina tiene una configuración similar a la del L-(−)-gliceraldehído, con el grupo amino a la izquierda en la proyección de Fischer. Como su estereoquímica es similar a la del L-(−)-gliceraldehído, a los (*S*)-aminoácidos naturales se los clasifica como **L-aminoácidos**.

A pesar de que los D-aminoácidos se encuentran ocasionalmente en la naturaleza, generalmente se denomina aminoácido a los L-aminoácidos. Se ha de recordar que la nomenclatura D y L, como la designación *R* y *S*, se refieren a la configuración del átomo de



◀ **Figura 24.2**
Casi todos los aminoácidos naturales tienen configuración (*S*), con estereoquímica parecida a la del L-(−)-gliceraldehído, por lo que se denominan L-aminoácidos.

Las bacterias requieren enzimas específicos, denominados racemasas, para interconvertir D y L-aminoácidos. Los mamíferos no utilizan D-aminoácidos, por lo que se han desarrollado compuestos que bloquean las racemasas como antibióticos potenciales.

carbono asimétrico. Si no se conoce el signo de la rotación óptica, (+) o (−), se ha de determinar experimentalmente.

Los aminoácidos tienen muchas de las propiedades y reacciones de las aminas y de los ácidos carboxílicos. La combinación de un grupo amino básico y un grupo carboxílico ácido en la misma molécula da lugar a propiedades y reacciones características. Las cadenas laterales de algunos aminoácidos también tienen grupos funcionales que dan lugar a propiedades interesantes y experimentan reacciones características de esos grupos.

24.2A Aminoácidos estándar de las proteínas

Hay veinte α-aminoácidos, denominados **aminoácidos estándar**, que prácticamente se encuentran en todas las proteínas. Los aminoácidos estándar difieren unos de otros en la estructura de las cadenas laterales enlazadas a los átomos de carbono α. Todos los aminoácidos estándar son L-aminoácidos. En la Tabla 24.2 se representan los veinte aminoácidos estándar, agrupados según las propiedades químicas de sus cadenas laterales. El nombre de cada aminoácido aparece abreviado con tres letras y un símbolo de una letra (que aparece en verde en la tabla), para utilizarlo cuando se escriben las estructuras primarias de las proteínas.

TABLA 24.2 Aminoácidos estándar

Nombre	Símbolo	Abreviatura[1]	Estructura	Grupo funcional de la cadena lateral	Punto isoeléctrico
la cadena lateral es H o un grupo alquilo (no polar)					
glicina	G	Gly	$H_2N-CH(H)-COOH$	ninguno	6.0
alanina	A	Ala	$H_2N-CH(CH_3)-COOH$	grupo alquilo	6.0
*valina	V	Val	$H_2N-CH(CH(CH_3)CH_3)-COOH$	grupo alquilo	6.0
*leucina	L	Leu	$H_2N-CH(CH_2-CH(CH_3)-CH_3)-COOH$	grupo alquilo	6.0
*isoleucina	I	Ile	$H_2N-CH(CH_3-CH-CH_2CH_3)-COOH$	grupo alquilo	6.0
*fenilalanina	F	Phe	$H_2N-CH(CH_2-C_6H_5)-COOH$	grupo aromático	5.5
prolina	P	Pro	$HN-CH-COOH$ (anillo: H_2C, CH_2, CH_2)	estructura cíclica rígida	6.3
la cadena lateral contiene un grupo —OH					
serina	S	Ser	$H_2N-CH(CH_2-OH)-COOH$	grupo hidroxilo	5.7
*treonina	T	Thr	$H_2N-CH(HO-CH-CH_3)-COOH$	grupo hidroxilo	5.6

(continúa en la página siguiente)

* Aminoácidos esenciales.

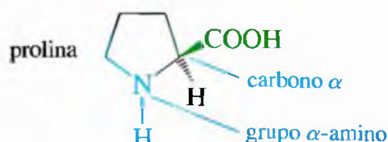
[1] *Nota de los traductores:* se utilizan habitualmente las abreviaturas de los nombres ingleses de los aminoácidos; por ejemplo, Gly en lugar de Gli, para la glicina o Phe en lugar de Fen para la fenilalanina.

TABLA 24.2 *(continuación)*

Nombre	Símbolo	Abreviatura	Estructura	Grupo funcional de la cadena lateral	Punto isoeléctrico
tirosina	Y	Tyr	$H_2N-CH-COOH$ [$CH_2-C_6H_4-OH$]	grupo —OH fenólico	5.7
la cadena lateral contiene azufre					
cisteína	C	Cys	$H_2N-CH-COOH$ [CH_2-SH]	tiol	5.0
*metionina	M	Met	$H_2N-CH-COOH$ [$CH_2-CH_2-S-CH_3$]	sulfuro	5.7
la cadena lateral contiene nitrógeno no básico					
asparagina	N	Asn	$H_2N-CH-COOH$ [$CH_2-C(=O)-NH_2$]	amida	5.4
glutamina	Q	Gln	$H_2N-CH-COOH$ [$CH_2-CH_2-C(=O)-NH_2$]	amida	5.7
*triptófano	W	Trp	$H_2N-CH-COOH$ [CH_2–indol (N–H)]	indol	5.9
la cadena lateral es ácida					
ácido aspártico	D	Asp	$H_2N-CH-COOH$ [CH_2-COOH]	ácido carboxílico	2.8
ácido glutámico	E	Glu	$H_2N-CH-COOH$ [CH_2-CH_2-COOH]	ácido carboxílico	3.2
la cadena lateral es básica					
*lisina	K	Lys	$H_2N-CH-COOH$ [$CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$]	grupo amino	9.7
*arginina	R	Arg	$H_2N-CH-COOH$ [$CH_2-CH_2-CH_2-NH-C(=NH)-NH_2$]	grupo guanidino	10.8
*histidina	H	His	$H_2N-CH-COOH$ [CH_2–imidazol (NH, N)]	anillo de imidazol	7.6

* Aminoácidos esenciales.

En la Tabla 24.2 se puede observar que la prolina es diferente de otros aminoácidos estándar, ya que su grupo amino, enlazado al átomo de carbono en posición α con el grupo carboxílico, forma parte de un anillo. Esta estructura cíclica hace que los péptidos que contienen prolina tengan una fuerza y una rigidez adicional.



PROBLEMA 24.1

Represente en tres dimensiones los aminoácidos siguientes:
(a) L-fenilalanina **(b)** L-arginina **(c)** D-serina **(d)** L-triptófano

PROBLEMA 24.2

La mayoría de los aminoácidos naturales tienen centros quirales (átomos de carbono en α asimétricos) denominados (*S*) según la convención de Cahn-Ingold-Prelog (Sección 5.3); sin embargo, los derivados naturales de la cisteína tienen un centro quiral (*R*).

(a) ¿Qué relación hay entre la (*R*)-cisteína y la (*S*)-alanina? ¿Tienen configuración tridimensional opuesta (tal como sugieren sus nombres) o bien tienen la misma configuración?

(b) La (*S*)-alanina es un L-aminoácido (Figura 24.2). ¿La (*R*)-cisteína es un D-aminoácido o un L-aminoácido?

24.2B Aminoácidos esenciales

Los seres humanos pueden sintetizar aproximadamente la mitad de los aminoácidos que forman las proteínas, el resto de aminoácidos, denominados **aminoácidos esenciales**, han de ser ingeridos en la dieta. Los diez aminoácidos esenciales, marcados con un asterisco (*) en la Tabla 24.2, son los siguientes:

arginina (Arg)	valina (Val)	metionina (Met)	leucina (Leu)
treonina (Thr)	fenilalanina (Phe)	histidina (His)	isoleucina (Ile)
lisina (Lys)	triptófano (Trp)		

A las proteínas que proporcionan todos los aminoácidos esenciales en la proporción correcta para la nutrición humana se les denomina **proteínas completas**. Ejemplos de proteínas completas son aquellas que se encuentran en la carne, el pescado, la leche y los huevos. En los adultos es adecuado ingerir 50 g de proteínas completas por día.

A las proteínas que son severamente deficientes en uno o más de los aminoácidos esenciales se les denomina **proteínas incompletas**. Si las proteínas en la dieta de una persona vienen principalmente de un recurso incompleto, la cantidad de proteínas que puede sintetizar el organismo humano es limitada debido a la deficiencia de aminoácidos. Las proteínas que contienen las plantas generalmente son incompletas. El arroz, el maíz y el trigo son deficientes en lisina. El arroz también carece de treonina y el maiz también carece de triptófano. Las judías, guisantes y otras legumbres son los que tienen las proteínas más completas entre las plantas, pero son deficientes en metionina.

La gelatina se obtiene a partir del colágeno, proteína estructural compuesta principalmente de glicina, prolina e hidroxiprolina. Como consecuencia, la gelatina tiene un valor nutricional bajo, ya que carece de muchos de los aminoácidos esenciales.

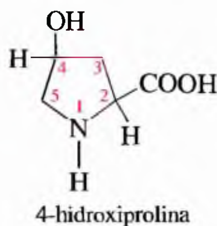
Los vegetarianos pueden conseguir una ingesta adecuada de aminoácidos esenciales si comen diferentes tipos de plantas. Se pueden elegir las proteínas de las plantas que sean complementarias, de forma que unas plantas suplan los aminoácidos de los que son carentes otras. Una alternativa es añadir a la dieta vegetariana un complemento alimentario rico en proteínas como la leche o los huevos.

PROBLEMA 24.3

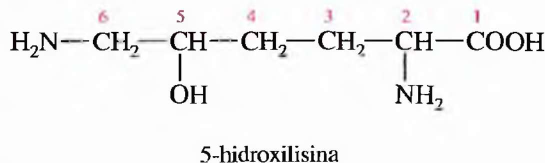
El herbicida *glifosfato* (Roundup®) mata las plantas debido a que inhibe un enzima necesario para la síntesis de fenilalanina. Al carecer de fenilalanina, la planta no puede sintetizar las proteínas que necesita, por lo que se debilita gradualmente y muere. A pesar de que una pequeña cantidad de glifosfato es mortal para una planta, la toxicidad para un ser humano es bastante baja. Sugiera por qué este poderoso herbicida tiene muy poco efecto en los seres humanos.

24.2C Aminoácidos raros e inusuales

Además de los aminoácidos estándar, en las proteínas se encuentran otros aminoácidos en pequeñas proporciones. Por ejemplo, la 4-hidroxiprolina y la 5-hidroxilisina son formas hidroxiladas de aminoácidos estándar. Se denominan aminoácidos *raros*, a pesar de que frecuentemente se encuentran en el colágeno.

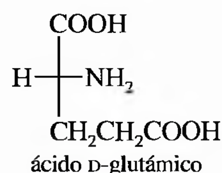


4-hidroxiprolina

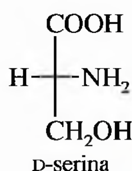


5-hidroxilisina

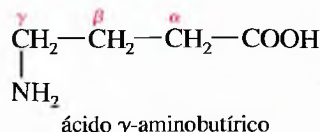
Algunos de los enantiómeros D, menos frecuentes en los aminoácidos, también se encuentran en la naturaleza. Por ejemplo, el ácido D-glutámico se encuentra en las paredes celulares de muchas bacterias y la D-serina se encuentra en los gusanos de tierra. Algunos aminoácidos naturales no son α-aminoácidos: el ácido γ-aminobutírico (GABA) es uno de los neurotransmisores del cerebro y la β-alanina es un constituyente de la vitamina ácido pantoténico.



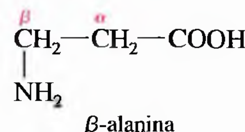
ácido D-glutámico



D-serina



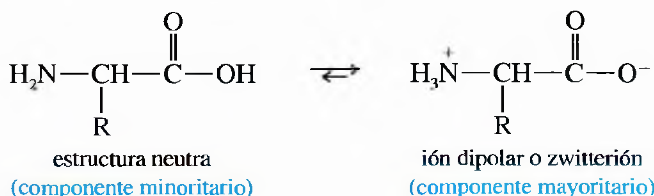
ácido γ-aminobutírico



β-alanina

24.3 Propiedades ácido-base de los aminoácidos

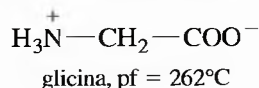
A pesar de que generalmente los aminoácidos se escriben con un grupo carboxílico (—COOH) y un grupo amino (—NH_2), su estructura real es iónica y depende del pH. El grupo carboxílico pierde un protón, dando lugar a un ión carboxilato, y el grupo amino se protona y da lugar a un ión amonio. A esta estructura se le denomina **ión dipolar** o **zwitterión** (del alemán «ión dipolar»).



estructura neutra (componente minoritario) — ión dipolar o zwitterión (componente mayoritario)

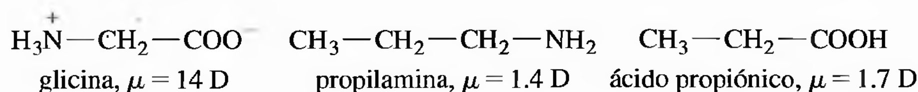
La naturaleza dipolar de los aminoácidos hace que éstos tengan algunas propiedades características:

1. Los aminoácidos tienen **puntos de fusión altos**, generalmente superiores a 200°C.



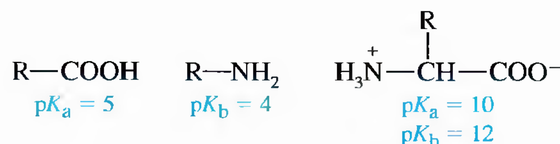
glicina, pf = 262°C

2. Los aminoácidos son más **solubles en agua** que en éter, diclorometano y otros disolventes orgánicos comunes.
3. Los aminoácidos tienen **momentos dipolares** (μ) mucho **más grandes** que las aminas o los ácidos por separado.

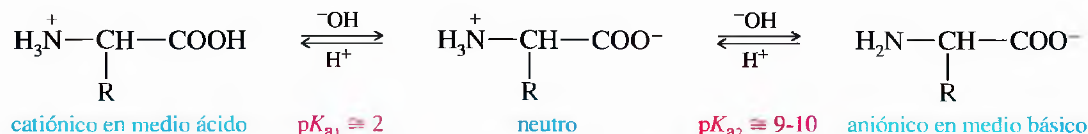


glicina, μ = 14 D — propilamina, μ = 1.4 D — ácido propiónico, μ = 1.7 D

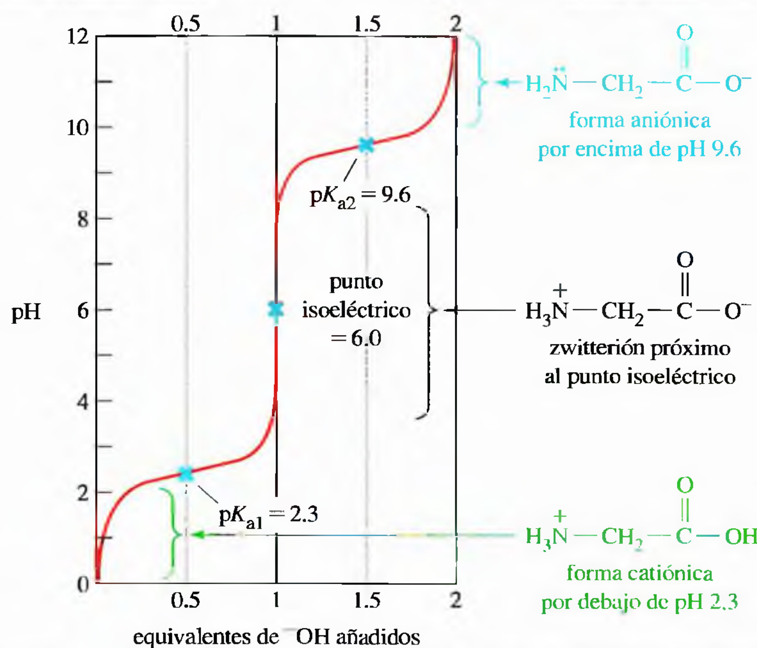
4. Los aminoácidos son **menos ácidos que la mayoría de los ácidos carboxílicos** y **menos básicos que la mayoría de las aminas**. De hecho, la parte ácida de una molécula de aminoácido es el grupo —NH_3^+, no el grupo —COOH; la parte básica es el grupo —COO^- y no el grupo —NH_2.



Como los aminoácidos contienen el grupo ácido (—NH_3^+) y básico (—COO^-), son *anfóteros* (tienen propiedades ácidas y básicas). La forma predominante del aminoácido depende del pH de la solución. En una solución ácida, el grupo —COO^- se protona y se obtiene el grupo —COOH, y la molécula tiene una carga total positiva. Si el pH aumenta, el grupo —COOH pierde su protón aproximadamente a pH = 2. A este punto se le denomina pK_{a1}, primera constante de disociación ácida. Si el pH sigue aumentando, el grupo —NH_3^+ pierde su protón a un pH entre 9 y 10. A este punto se le denomina pK_{a2}, segunda constante de disociación ácida. Por encima de este pH, la molécula tiene una carga total negativa.



En la Figura 24.3 se representa una curva de valoración de la glicina. La curva comienza en la parte inferior izquierda, donde la glicina se encuentra completamente en su forma catiónica. Se añade lentamente una base y se registra el pH. A pH = 2.3, la mitad de la forma catiónica se ha transformado en la forma zwitteriónica. A pH = 6.0, prácticamente toda la glicina se encuentra en la forma zwitteriónica. A pH = 9.6, la mitad de

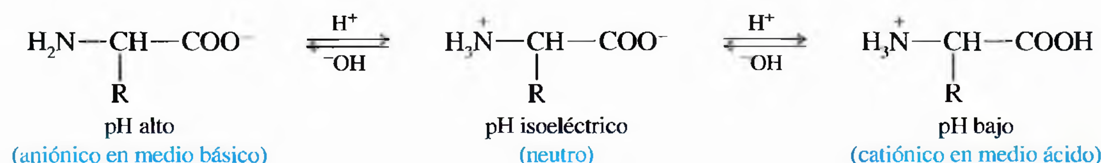


▶ **Figura 24.3**
Curva de valoración de la glicina. El pH controla la carga de la glicina: catiónica por debajo de pH = 2.3; aniónica por encima de pH = 9.6 y zwitteriónica entre pH = 2.3 y 9.6. El pH isoeléctrico es 6.0.

la forma zwitteriónica se ha transformado en la forma básica. A partir de este gráfico se puede ver que la glicina está mayoritariamente en la forma catiónica a valores de pH inferiores a 2.3, en la forma aniónica a valores de pH superiores a 9.6 y en la forma zwitteriónica a valores de pH entre 2.3 y 9.6. Variando el pH de la solución se puede controlar la carga de la molécula. Esta capacidad de controlar la carga de un aminoácido es útil para separar e identificar los aminoácidos por electroforesis, tal como se describe en la Sección 24.4.

24.4 Puntos isoeléctricos y electroforesis

Los aminoácidos presentan una carga positiva en soluciones ácidas (pH bajo) y carga negativa en soluciones básicas (pH alto). Hay un pH intermedio donde las dos formas del aminoácido se encuentran en la misma proporción, como el zwitterión dipolar con una carga neta de cero. A este pH se le denomina **pH isoeléctrico** o **punto isoeléctrico**.



En la Tabla 24.2 se da el valor de los puntos isoeléctricos de los aminoácidos estándar. Se puede observar cómo el pH isoeléctrico depende, de manera predecible, de la estructura del aminoácido:

aminoácidos con carácter ácido:	ácido aspártico (2.8), ácido glutámico (3.2)
aminoácidos neutros:	5.0 a 6.3
aminoácidos con carácter básico:	lisina (9.7), arginina (10.8), histidina (7.6)

El ácido aspártico y el ácido glutámico tienen cadenas laterales que contienen grupos de ácidos carboxílicos. Estos aminoácidos tienen puntos isoeléctricos ácidos con un valor de pH de alrededor de 3. Se necesita una solución ácida para prevenir la desprotonación del segundo grupo de ácido carboxílico y hacer que el aminoácido permanezca en su estado isoeléctrico neutro.

Los aminoácidos básicos (histidina, lisina y arginina) tienen puntos isoeléctricos para valores de pH de 7.6, 9.7 y 10.8, respectivamente. Estos valores reflejan la débil basicidad del anillo imidazol, basicidad intermedia de un grupo amino, y la fuerte basicidad del grupo guanidino. En cada caso se necesita una solución básica para prevenir la protonación de la cadena lateral básica para hacer que el aminoácido permanezca neutro.

El resto de los aminoácidos se consideran neutros, sin cadenas laterales fuertemente ácidas o básicas. Sus puntos isoeléctricos son ligeramente ácidos (entre 5 y 6) ya que el grupo —NH_3^+ es ligeramente más ácido que el grupo —COO^- básico.

PROBLEMA 24.4

Represente la estructura de la forma predominante de:
(a) valina a pH = 11 **(b)** prolina a pH = 2
(c) arginina a pH = 7 **(d)** ácido glutámico a pH = 7
(e) mezcla de alanina, lisina y ácido aspártico a (i) pH = 6; (ii) pH = 11; (iii) pH = 2

PROBLEMA 24.5

Represente las formas de resonancia de un grupo guanidino protonado y explique por qué la arginina tiene un punto isoeléctrico fuertemente básico.

PROBLEMA 24.6

A pesar de que el triptófano contiene un grupo amino heterocíclico, se considera un aminoácido neutro. Explique por qué el nitrógeno indólico del triptófano es mucho menos básico que los nitrógenos imidazólicos de la histidina.

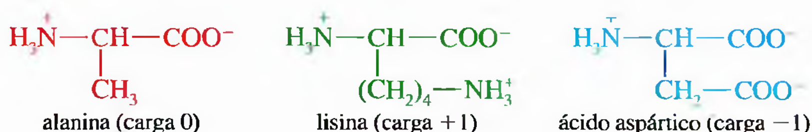
SUGERENCIA PARA RESOLVER PROBLEMAS

En su punto isoeléctrico (PIE), un aminoácido tiene una carga total de cero, estando balanceados el grupo NH_3^+ y el grupo COO^-. En una solución más ácida (pH más bajo), el grupo carbonilo se protona y la carga total es positiva. En una solución más básica (pH más alto), el grupo amino pierde su protón y la carga total es negativa.

Las diferencias en los puntos isoeléctricos se pueden utilizar para separar mezclas de aminoácidos por **electroforesis**. Se coloca una línea de una mezcla de aminoácidos en el centro de una capa de gel de acrilamida o en un trozo de papel de filtro humidificado con una solución tampón. En los extremos del gel o del papel se colocan dos electrodos y entre ellos se aplica un potencial de varios miles de voltios. Los aminoácidos cargados positivamente (catiónicos) son atraídos por el electrodo negativo (cátodo) y los aminoácidos cargados negativamente (aniónicos) son atraídos por el electrodo positivo (ánodo). Un aminoácido en su punto isoeléctrico no tiene carga, por lo que no se mueve.

A modo de ejemplo, considérese una mezcla de alanina, lisina y ácido aspártico en una solución tampón de pH = 6. La alanina se encuentra en su punto isoeléctrico, en su forma zwitteriónica dipolar con una carga total de cero. Un pH = 6 es más ácido que el pH isoeléctrico de la lisina (pH = 9.7), por lo que la lisina está en su forma catiónica. El ácido aspártico tiene un pH isoeléctrico de 2.8, por lo que se encuentra en forma aniónica.

Estructura a pH = 6



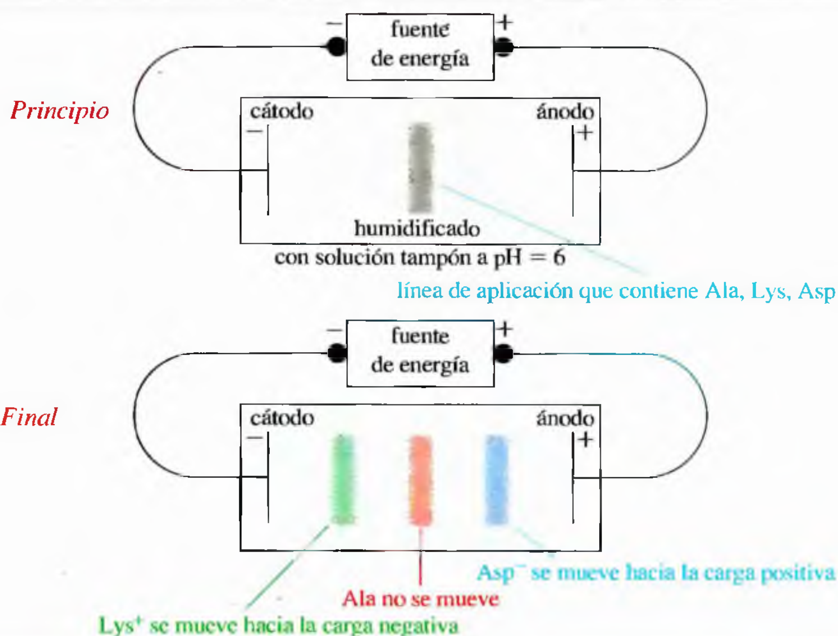
Cuando se aplica un voltaje a una mezcla de alanina, lisina y ácido aspártico a pH = 6, la alanina no se mueve, la lisina se mueve hacia el cátodo y el ácido aspártico se mueve hacia el ánodo (Figura 24.4). Después de un período de tiempo, se recuperan los aminoácidos separados, cortando el papel o raspando las bandas del gel. Si se utiliza la electroforesis como una técnica analítica (para determinar los aminoácidos presentes en una mezcla), el papel o el gel se tratan con un reactivo, como la ninhidrina (Sección 24.9), para hacer que las bandas sean visibles al adquirir color, lo que permite identificar a los aminoácidos comparando sus posiciones con los valores estándar.

PROBLEMA 24.7

Represente la separación electroforética de Ala, Lys y Asp a pH = 9.7.

PROBLEMA 24.8

Represente la separación electroforética de Trp, Cys y His a pH = 6.0.



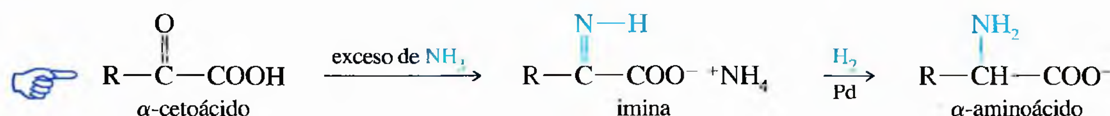
▶ **Figura 24.4**
Representación simplificada de la separación electroforética de la alanina, lisina y ácido aspártico a pH = 6. La lisina catiónica es atraída hacia el cátodo, el ácido aspártico aniónico es atraído hacia el ánodo y la alanina se encuentra en su punto isoeléctrico, por lo que no se mueve.

24.5 Síntesis de aminoácidos

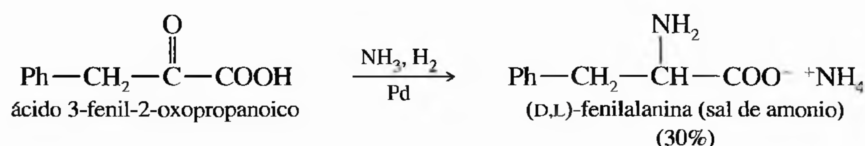
Los aminoácidos naturales se pueden obtener hidrolizando proteínas y separando la mezcla de aminoácidos, pero es más barato sintetizar los aminoácidos puros. En algunos casos se necesita un aminoácido inusual o enantiómero no natural, por lo que se debe sintetizar. En este capítulo se consideran cuatro métodos de síntesis de aminoácidos. Todos estos métodos son ampliaciones de reacciones que se han estudiado con anterioridad.

24.5A Aminación reductora

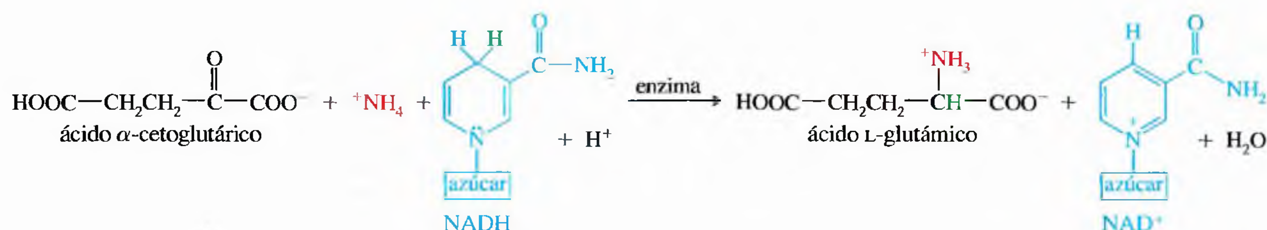
La aminación reductora de cetonas y aldehídos es uno de los mejores métodos para la síntesis de aminas (Sección 19.19). También se forman aminoácidos. Cuando se trata un α-cetoácido con amoniaco, la cetona reacciona para formar una imina. La imina se reduce a amina mediante hidrógeno y un catalizador de paladio. En estas condiciones, el ácido carboxílico no se reduce.



Esta síntesis completa se lleva a cabo en un solo paso tratando el α-cetoácido con amoniaco e hidrógeno en presencia de paladio como catalizador. El producto es un α-aminoácido racémico. En la reacción siguiente se muestra la síntesis de la fenilalanina racémica a partir del ácido 3-fenil-2-oxopropanoico.

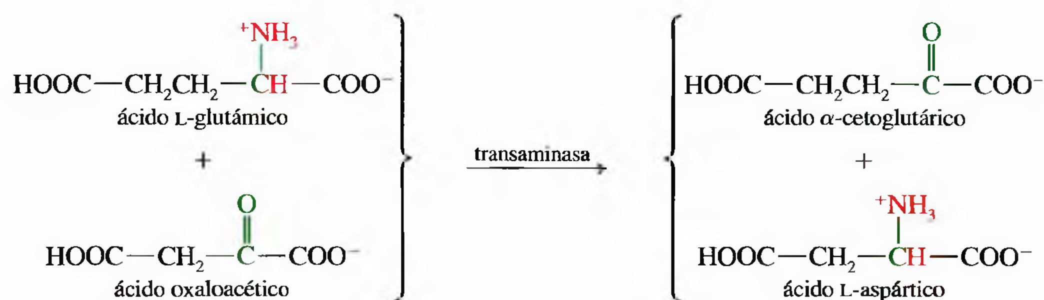


La aminación reductora se asemeja a la síntesis biológica de los aminoácidos, por lo que se puede denominar síntesis **biomimética** («imitación del proceso biológico»). La biosíntesis comienza con la aminación reductiva del ácido α-cetoglutárico (intermedio en el metabolismo de los carbohidratos), utilizando ión amonio como precursor del grupo amino y NADH como agente reductor. El producto de esta reacción, catalizada por un enzima, es el enantiómero L puro del ácido glutámico.



En la biosíntesis de otros aminoácidos se utiliza ácido L-glutámico como precursor del grupo amino. A esta reacción, en la que un grupo amino se mueve de una molécula a otra, se la denomina **transaminación** y a los enzimas que catalizan estas reacciones se los denomina *transaminasas*. Por ejemplo, en la siguiente reacción se muestra la biosíntesis del ácido aspártico a partir de ácido glutámico como precursor del grupo amino.

Una vez más la biosíntesis, catalizada por un enzima, da lugar al enantiómero L puro del producto.



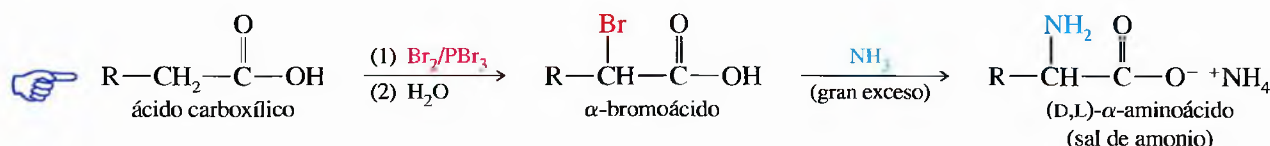
PROBLEMA 24.9

Explique cómo se podrían obtener los siguientes aminoácidos en el laboratorio mediante la aminación reductiva de los α-cetoácidos apropiados.

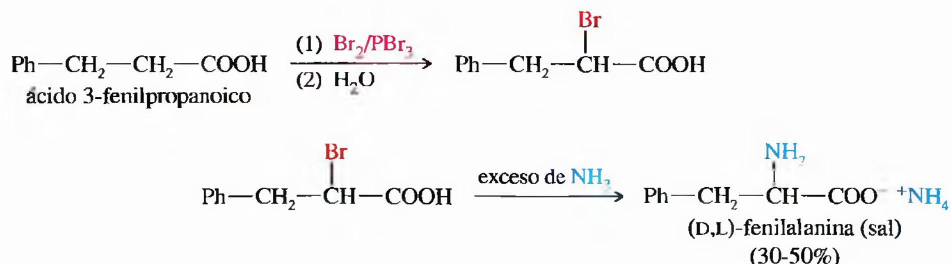
(a) alanina **(b)** leucina **(c)** serina **(d)** glutamina

24.5B Aminación de un α-haloácido

La reacción de Hell-Volhard-Zelinsky (Sección 22.4) es un método efectivo para la bromación en la posición α de un ácido carboxílico. El α-bromoácido se transforma en un α-aminoácido racémico por aminación directa, utilizando un gran exceso de amoniaco.



En la Sección 19.19 se vio cómo la aminación directa no suele ser un buen método de síntesis de aminas, dando grandes cantidades de productos sobrealquilados. Sin embargo, en este caso, la reacción da lugar a rendimientos aceptables, ya que se utiliza un gran exceso de amoniaco, haciendo que el amoniaco sea el nucleófilo que probablemente desplace al bromo. Además, el ión carboxilato adyacente al grupo amino del producto reduce la nucleofilia de dicho grupo amino. En la secuencia siguiente se muestra la bromación del ácido 3-fenilpropanoico, seguida del desplazamiento del ión bromuro, para dar lugar a la sal de amonio de la fenilalanina racémica.



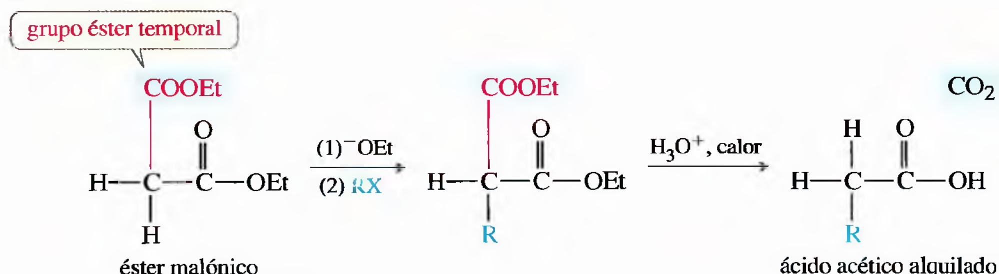
PROBLEMA 24.10

Explique cómo utilizaría la bromación, seguida de aminación, para sintetizar los siguientes aminoácidos:

(a) glicina **(b)** leucina **(c)** valina **(d)** ácido glutámico

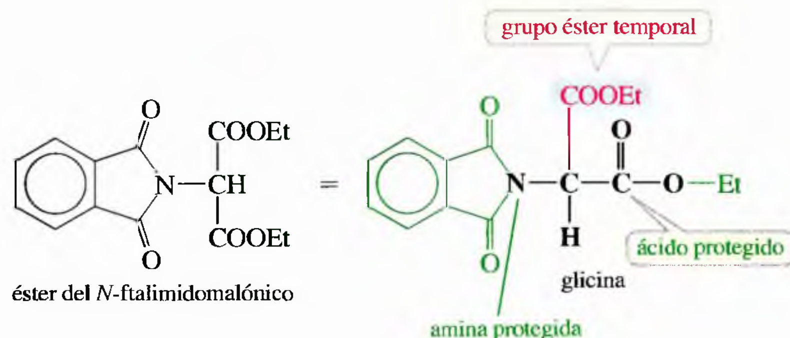
24.5C Síntesis de Gabriel y malónica

Uno de los mejores métodos para sintetizar aminoácidos consiste en combinar la síntesis de Gabriel de aminas (Sección 19.19C) con la síntesis malónica de ácidos carboxílicos (Sección 22.16). La síntesis malónica convencional implica la alquilación del malonato de dietilo, seguida de hidrólisis y descarboxilación, para dar lugar a un ácido acético alquilado.



Para adaptar esta síntesis a la obtención de aminoácidos, se tendría que comenzar con un éster malónico que contuviera un grupo α-amino. El grupo amino debería estar protegido en forma de amida no nucleofílica para evitar que fuera atacado por un agente alquilante (RX).

La síntesis de Gabriel y malónica comienza con el éster *N*-ftalimidomalónico. Se puede pensar en el éster *N*-ftalimidomalónico como en una molécula de glicina (ácido aminoacético) con el grupo amino protegido en forma de amida (en este caso una ftalimida) para evitar que actúe como un nucleófilo. El ácido está protegido como éster etílico y la posición α está activada por el grupo éster adicional (temporal) del malonato de dietilo.

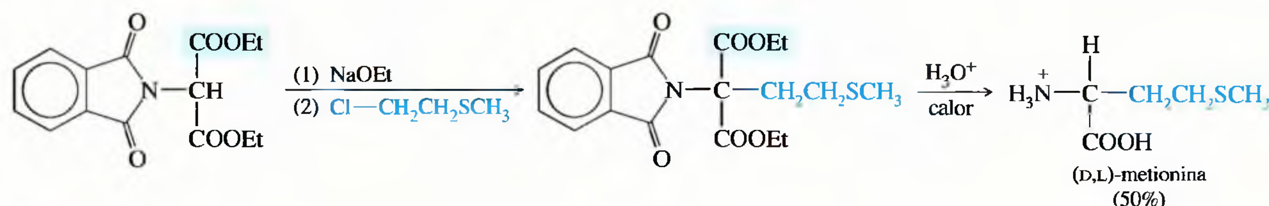


De la misma forma que la síntesis malónica da lugar a ácidos acéticos sustituidos, la síntesis del éster del *N*-ftalimidomalónico da lugar a ácidos aminoacéticos sustituidos: α-aminoácidos. El éster del *N*-ftalimidomalónico se alquila de la misma forma que el éster malónico. Cuando el éster del *N*-ftalimidomalónico se hidroliza, el grupo ftalimido se hidroliza junto con los grupos éster. El producto es un ácido aminomalónico alquilado. La descarboxilación da lugar a un α-aminoácido racémico.

Síntesis de Gabriel y malónica



La síntesis de Gabriel y malónica se utilizan para sintetizar muchos aminoácidos que no se pueden obtener por aminación directa de haloácidos. En el ejemplo siguiente se muestra la síntesis de la metionina, que se obtiene con un rendimiento muy bajo mediante aminación directa.

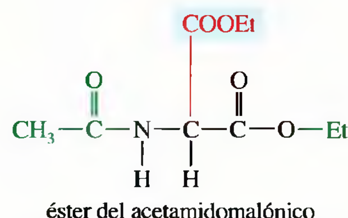


PROBLEMA 24.11

Explique cómo utilizaría la síntesis de Gabriel y malónica para obtener:
(a) valina **(b)** fenilalanina **(c)** ácido glutámico **(d)** leucina

***PROBLEMA 24.12**

En la síntesis de Gabriel y malónica se utiliza un éster del aminomalónico con el grupo amino protegido en forma de ftalimida. Hay una variación en la que el grupo amino está protegido en forma de grupo acetamido. Proponga cómo utilizaría la síntesis del *éster acetamidomalónico* para obtener fenilalanina.

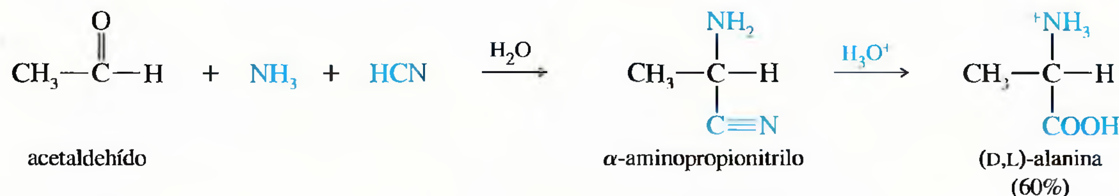


éster del acetamidomalónico

24.5D Síntesis de Strecker

La primera síntesis conocida de un aminoácido se realizó en 1850 en el laboratorio de Adolph Strecker en Tübingen, Alemania. Strecker añadió acetaldehído a una solución acuosa de amoniaco y HCN. El producto que se obtuvo fue α-amino propionitrilo, que Strecker hidrolizó a alanina racémica.

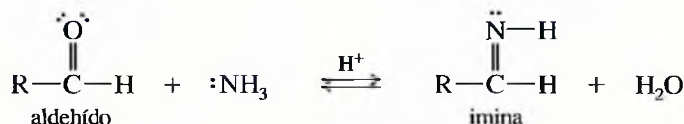
Síntesis de Strecker de alanina



acetaldehído α-aminopropionitrilo (D,L)-alanina (60%)

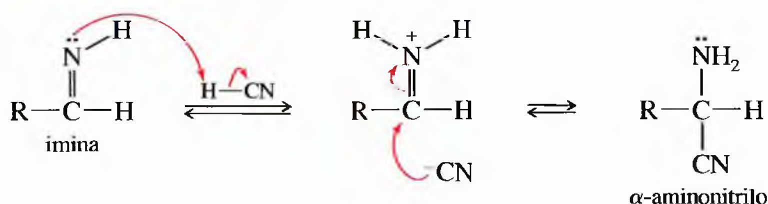
Mediante la **síntesis de Strecker** se puede obtener una gran variedad de aminoácidos a partir de aldehídos apropiados. A continuación se muestra el mecanismo. Primero, el aldehído reacciona con amoniaco para formar una imina. La imina es un análogo nitrogenado del grupo carbonilo y es electrofílica cuando se protona. El ataque del ión cianuro a la imina protonada da lugar a α-aminonitrilo. El mecanismo es similar al de la formación de una cianohidrina, excepto en que en la síntesis de Strecker el ión cianuro ataca a la imina en lugar de al aldehído.

Paso 1: formación de la imina (mecanismo en la Sección 18.16)

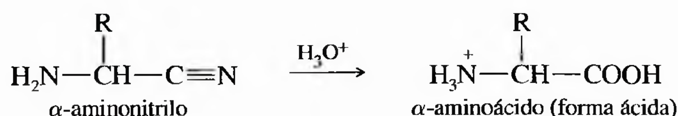


aldehído imina

Paso 2: ataque del cianuro



En un paso separado, la hidrólisis del α-aminonitrilo (Sección 21.7D) da lugar a un α-aminoácido.

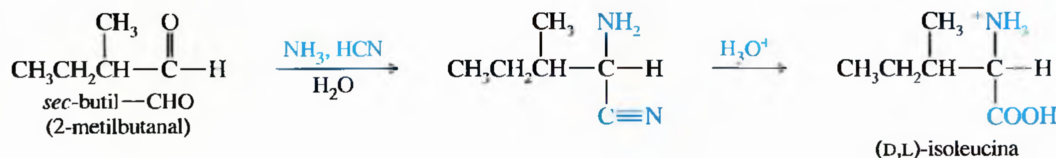


PROBLEMA RESUELTO 24.1

Explique cómo obtendría isoleucina mediante una síntesis de Strecker.

SOLUCIÓN

La isoleucina tiene un grupo *sec*-butilo en la cadena lateral. Recuerde que el CH_3—CHO, mediante la síntesis de Strecker, da lugar a alanina, con CH_3 en la cadena lateral; por lo tanto, el *sec*-butil—CHO debería dar lugar a isoleucina.



PROBLEMA 24.13

(a) Explique cómo obtendría fenilalanina mediante una síntesis de Strecker.
(b) Proponga un mecanismo para cada paso del apartado (a).

PROBLEMA 24.14

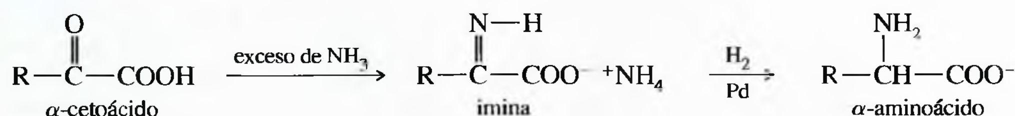
Explique cómo obtendría los siguientes aminoácidos mediante una síntesis de Strecker.
(a) leucina **(b)** glicina **(c)** valina

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

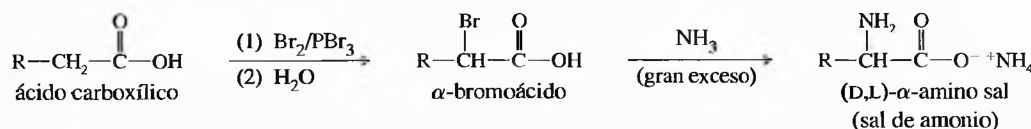
En la síntesis malónica, utilice la cadena lateral del aminoácido deseado (ha de ser un buen sustrato S_N2) para alquilar al éster. En la síntesis de Strecker, el carbono del grupo aldehído se convierte en el carbono α del aminoácido: comience con [cadena lateral]—CHO.

RESUMEN Síntesis de aminoácidos

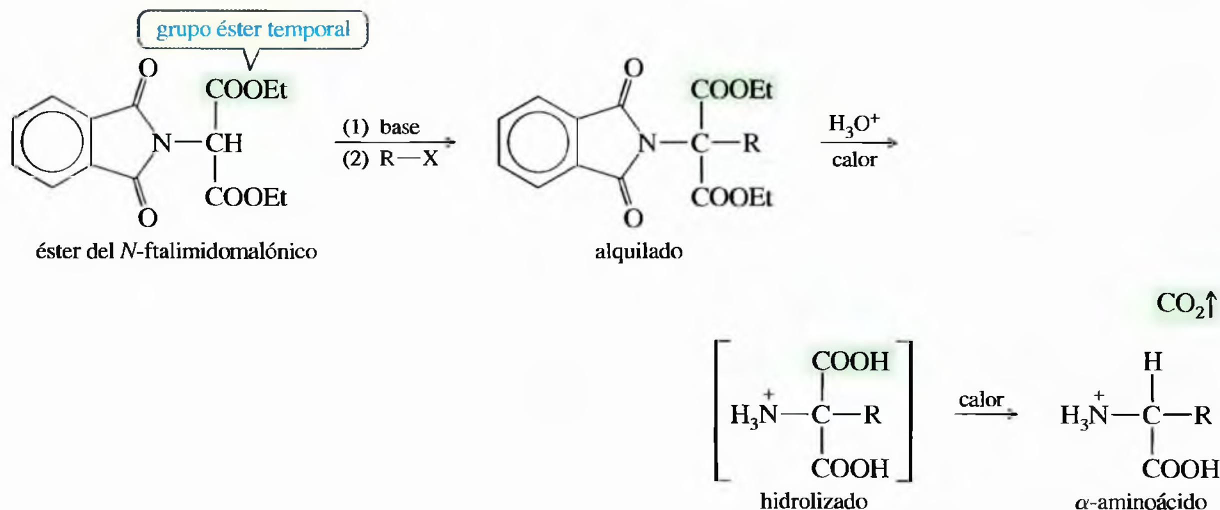
1. Aminación reductora (Sección 24.5A)



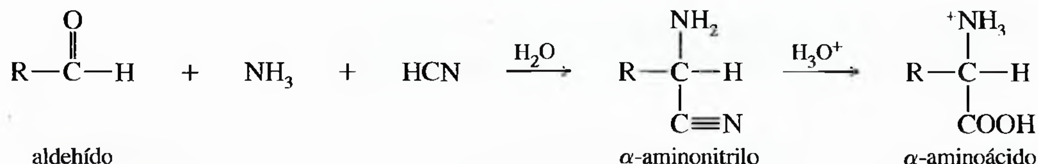
2. Aminación de un α-haloácido (Sección 24.5B)



3. Síntesis de Gabriel y malónica (Sección 24.5C)



4. Síntesis de Strecker (Sección 24.5D)



24.6 Resolución de los aminoácidos

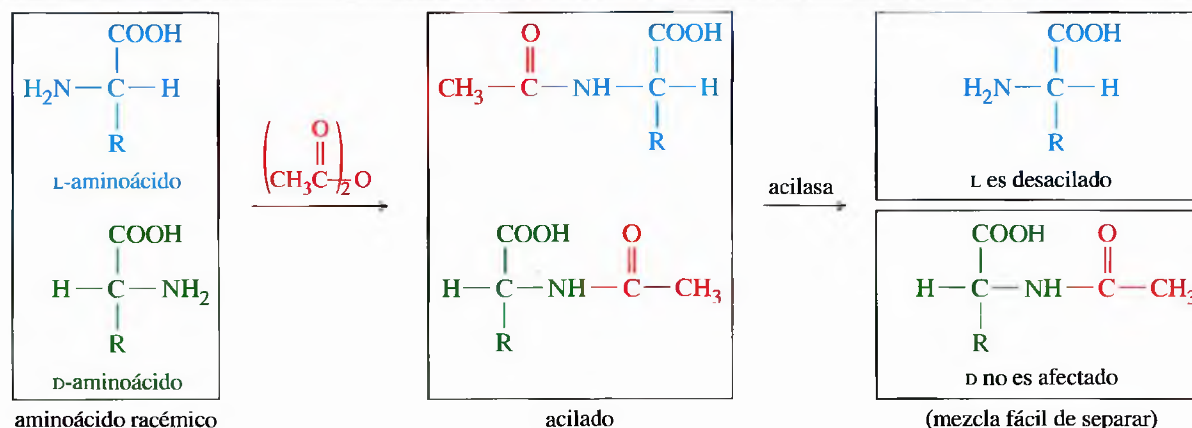
Todas las síntesis de aminoácidos de laboratorio descritas en la Sección 24.5 dan lugar a la obtención de racémicos. En la mayoría de los casos, sólo los enantiómeros L son biológicamente activos. Los enantiómeros D incluso pueden ser tóxicos. Los enantiómeros puros L se necesitan para la síntesis de péptidos si el producto ha de tener la actividad de la sustancia natural. Por lo tanto, es necesario resolver el aminoácido racémico en sus enantiómeros.

En muchos casos, los aminoácidos se pueden resolver mediante los métodos que se han estudiado con anterioridad (Sección 5.16). Si un aminoácido racémico se transforma en una sal con un ácido o una base quiral ópticamente puros, se forman dos sales diastereoméricas. Estas sales se pueden separar por métodos físicos tales como la cristalización selectiva o la cromatografía. Los enantiómeros puros se regeneran a partir de las sales diastereoméricas separadas. La estricnina y la brucina son sustancias naturales básicas ópticamente activas y el ácido tartárico se utiliza como ácido ópticamente activo para resolver mezclas racémicas.

La **resolución enzimática** también se utiliza para separar los enantiómeros de los aminoácidos. Los enzimas son moléculas quirales con actividades catalíticas específicas. Por ejemplo, cuando se trata un aminoácido acilado con un enzima como la acilasa del riñón de cerdo o la carboxipeptidasa, el enzima rompe el grupo acilo de las moléculas que tienen configuración natural (L). El enzima no reconoce los D-aminoácidos, por lo que éstos no son afectados. El D-aminoácido acilado y el L-aminoácido desacilado se separan con facilidad de la mezcla. En la Figura 24.5 se representa cómo se lleva a cabo esta desacilación enzimática selectiva.

PROBLEMA 24.15

Sugiera cómo separaría el L-aminoácido libre de su enantiómero D acilado en la Figura 24.5.



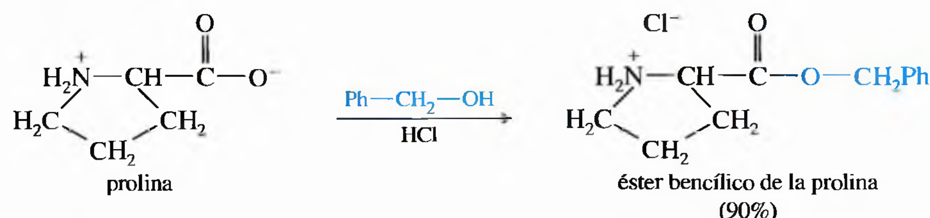
▲ **Figura 24.5**
Un enzima acilasa (como la acilasa del riñón de cerdo o la carboxipeptidasa) sólo desacila al aminoácido natural L.

24.7 Reacciones de los aminoácidos

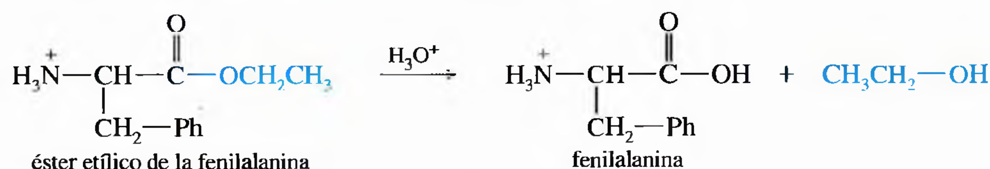
Los aminoácidos experimentan muchas de las reacciones estándar tanto de las aminas como de los ácidos carboxílicos; sin embargo, las condiciones para algunas de estas reacciones se han de seleccionar cuidadosamente, para que la reacción del grupo amino no interfiera con la del grupo carboxilo y viceversa. Se estudiarán dos de las reacciones más útiles, la esterificación del grupo carboxilo y la acilación del grupo amino. Estas reacciones con frecuencia se suelen utilizar para proteger el grupo carboxilo o el grupo amino, mientras se modifica el otro grupo o se ensambla a otro aminoácido. Los aminoácidos también experimentan reacciones que son específicas de la estructura de los α-aminoácidos. Una de estas reacciones, características de los aminoácidos, es la formación de un producto coloreado cuando se tratan con ninhidrina, estudiada en la Sección 24.7C.

24.7A Esterificación del grupo carboxilo

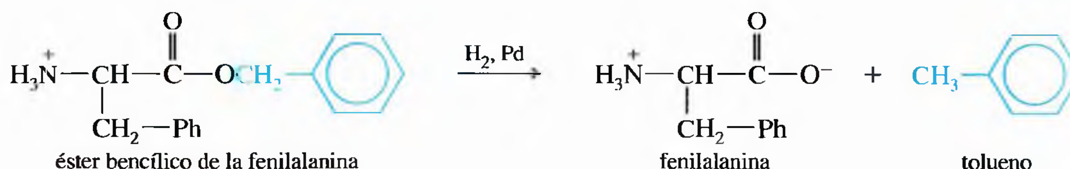
De la misma forma que los ácidos carboxílicos monofuncionales, los aminoácidos se esterifican mediante el tratamiento con gran exceso de un alcohol y un catalizador ácido (generalmente HCl gaseoso). En estas condiciones ácidas, el grupo amino se encuentra en su forma protonada ($—NH_3^+$), por lo que no interfiere en la esterificación. El siguiente ejemplo ilustra la esterificación de un aminoácido.



Los ésteres de los aminoácidos generalmente se utilizan como derivados protegidos para prevenir que el grupo carboxilo reaccione de manera no deseada. Los grupos protectores más frecuentes son los ésteres metílicos, etílicos y bencílicos. Un ácido, en disolución acuosa, hidroliza al éster y regenera el aminoácido libre.



Los ésteres bencílicos son particularmente útiles como grupos protectores ya que se pueden eliminar bien por hidrólisis ácida o por **hidrogenólisis** («ruptura por adición de hidrógeno») neutra. La hidrogenación catalítica rompe el éster bencílico, transformando el grupo bencilo en tolueno y dejando desprotegido el aminoácido. A pesar de que el mecanismo de esta hidrogenólisis no es bien conocido, aparentemente depende de la facilidad de formación de intermedios bencílicos.



PROBLEMA 24.16

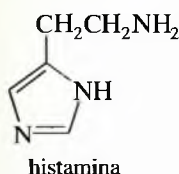
Proponga un mecanismo para la hidrólisis, catalizada por un ácido, del éster etílico de la fenilalanina.

PROBLEMA 24.17

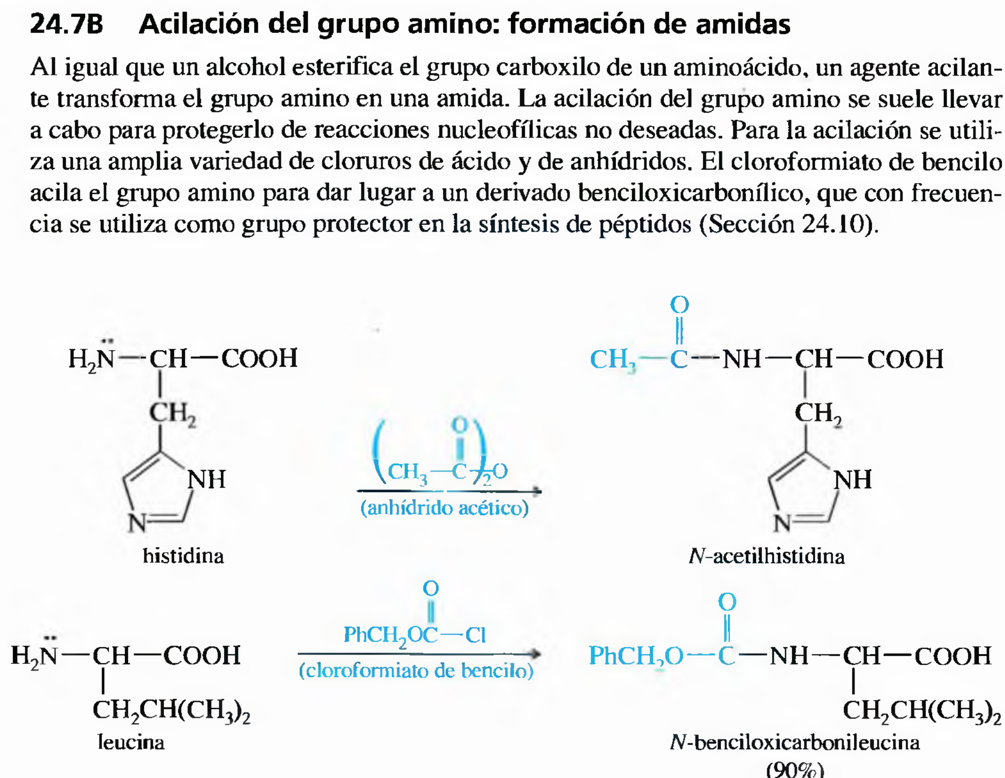
Represente ecuaciones para la formación e hidrogenólisis del éster bencílico de la glutamina.

24.7B Acilación del grupo amino: formación de amidas

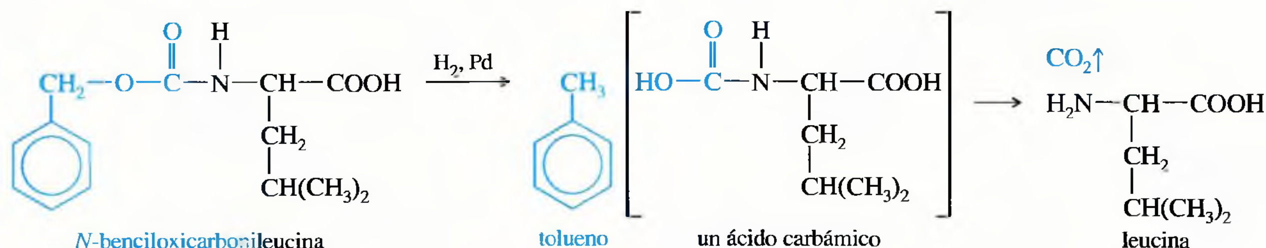
La descarboxilación es una reacción importante de los aminoácidos en muchos procesos biológicos. La histamina, que produce mucosidad e irritación en los ojos, se sintetiza en el cuerpo mediante la descarboxilación de la histidina. El enzima que cataliza esta reacción se denomina histidina-descarboxilasa.



Al igual que un alcohol esterifica el grupo carboxilo de un aminoácido, un agente acilante transforma el grupo amino en una amida. La acilación del grupo amino se suele llevar a cabo para protegerlo de reacciones nucleofílicas no deseadas. Para la acilación se utiliza una amplia variedad de cloruros de ácido y de anhídridos. El cloroformiato de bencilo acila el grupo amino para dar lugar a un derivado benciloxicarbonílico, que con frecuencia se utiliza como grupo protector en la síntesis de péptidos (Sección 24.10).



El grupo amino del derivado *N*-benciloxicarbonilo está protegido como la amida de un éster carbamato (un uretano, Sección 21.16), que es hidrolizado con más facilidad que la mayoría de las amidas. Además, el semiéster de este uretano es un éster bencílico que experimenta hidrogenólisis. La hidrogenólisis catalítica del aminoácido *N*-benciloxicarbonilo da lugar a un ácido carbámico inestable que se descarboxila rápidamente para dar lugar al aminoácido desprotegido.



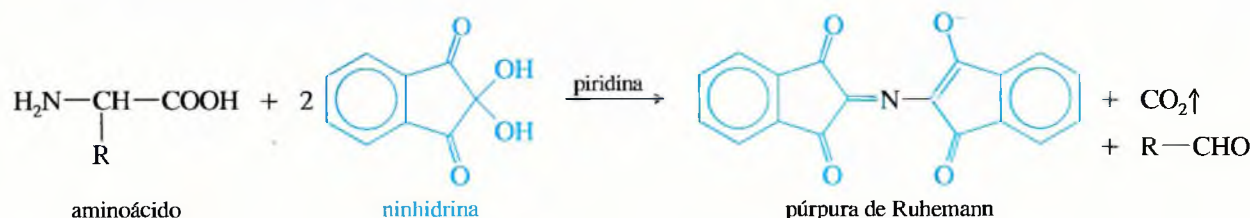
PROBLEMA 24.18

Represente ecuaciones para la formación e hidrogenólisis de la *N*-benciloxicarbonilmetionina.

24.7C Reacción con ninhidrina

La *ninhidrina* es un reactivo común para visualizar las manchas o bandas de los aminoácidos que se han separado por cromatografía o electroforesis. Cuando la ninhidrina reacciona con un aminoácido, uno de los productos es de color violeta intenso, anión estabilizado por resonancia denominado *púrpura de Ruhemann*. La ninhidrina produce el mismo colorante púrpura, independientemente de la estructura del aminoácido original. La cadena lateral del aminoácido se pierde en forma de aldehído.

Reacción de un aminoácido con ninhidrina



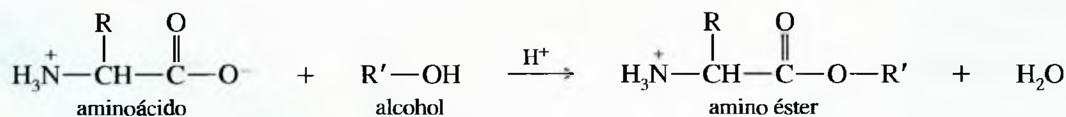
La reacción de aminoácidos con ninhidrina puede detectar aminoácidos en una amplia variedad de sustratos. Por ejemplo, si se toca una hoja de papel con los dedos, las ondulaciones dérmicas de éstos dejan trazas de aminoácidos debido a las secreciones de la piel. El tratamiento del papel con ninhidrina y piridina da lugar a que estas secreciones se vuelvan de color púrpura, formando una huella dactilar visible.

PROBLEMA 24.19

Utilice formas de resonancia para mostrar la deslocalización de la carga negativa en el anión púrpura de Ruhemann.

RESUMEN Reacciones de aminoácidos

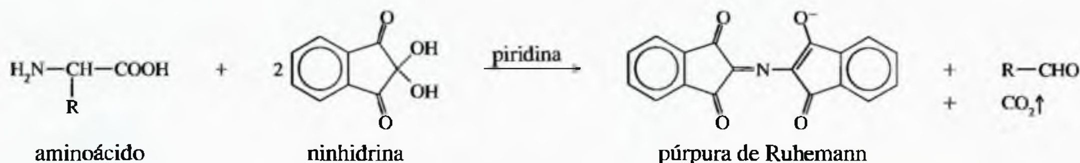
1. Esterificación del grupo carboxilo (Sección 24.7A)



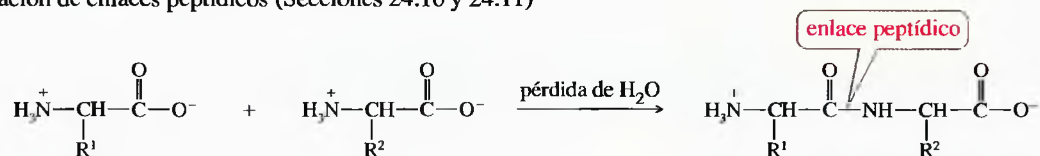
2. Acilación del grupo amino: formación de amidas (Sección 24.7B)



3. Reacción con ninhidrina (Sección 24.7C)



4. Formación de enlaces peptídicos (Secciones 24.10 y 24.11)

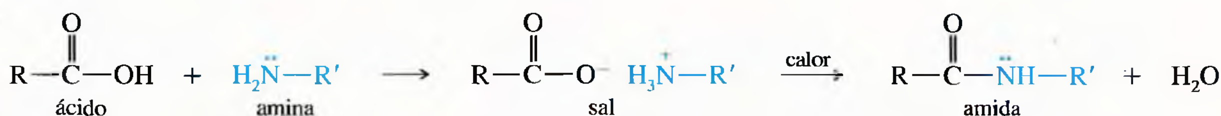


Los aminoácidos también experimentan otras reacciones características de las aminas y de los ácidos.

24.8 Estructura y nomenclatura de péptidos y proteínas

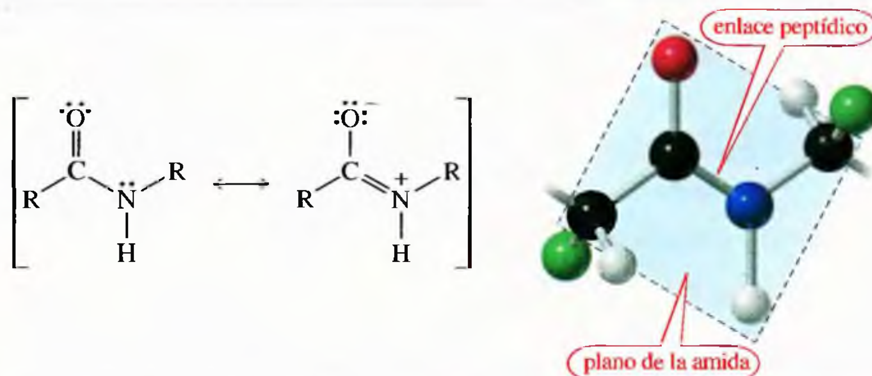
24.8A Estructura de los péptidos

La reacción más importante de los aminoácidos es la formación de enlaces peptídicos. Las aminas y los ácidos pueden reaccionar, con la pérdida de agua, para formar amidas. En el laboratorio se puede obtener una amida mezclando el ácido y la amina. Al calentar la mezcla se desprende el agua:

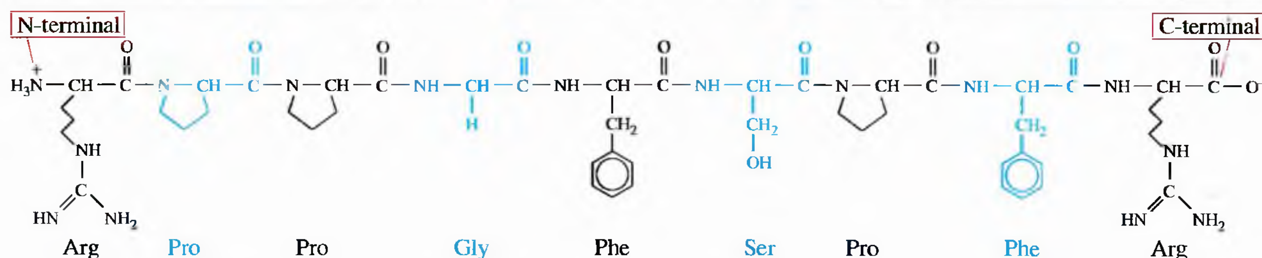


En la Sección 21.13 se vio cómo las amidas son los derivados de ácido más estables. Esta estabilidad en parte se debe a la fuerte interacción por resonancia entre los electrones no enlazantes del nitrógeno y el grupo carbonilo. El nitrógeno del grupo amida ya no es una base fuerte y el enlace C—N tiene restringida la rotación debido a su carácter de doble enlace parcial. En la Figura 24.6 se representan las formas de resonancia que se utilizan para explicar el carácter de doble enlace parcial y la rotación restringida de un enlace amida. En un péptido, este carácter de doble enlace parcial hace que seis átomos se encuentren posicionados rígidamente en un plano.

Un aminoácido, como tiene un grupo amino y un grupo ácido, es muy apropiado para formar uniones amida. En condiciones adecuadas, el grupo amino de una molécula

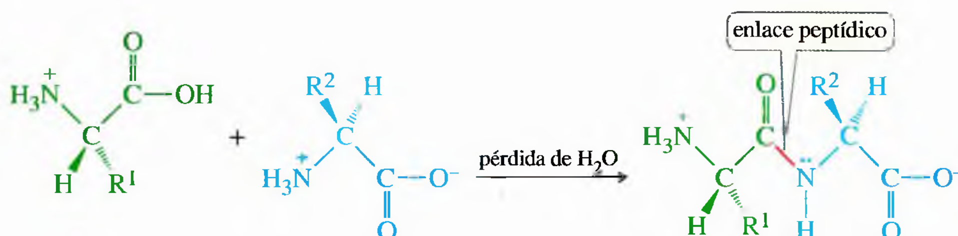


▶ Figura 24.6
La estabilización por resonancia de una amida da lugar a su gran estabilidad, a la disminución de basicidad del átomo de nitrógeno y a la rotación restringida (carácter de doble enlace parcial) del enlace C—N. En un péptido, al enlace amida se le denomina enlace peptídico, el cual condiciona que haya seis átomos en un plano: el C y el O del grupo carbonilo, el N y su H, y los dos átomos de carbono α asociados.



▲ **Figura 24.7**
La hormona humana bradiquinina es un nonapéptido con un grupo $—NH_3^+$ en el extremo N terminal y un $—COO^-$ libre en el extremo C terminal.

condensa con el grupo carbonilo de otra. El producto que se obtiene es una amida denominada *dipéptido*, ya que está formada por dos aminoácidos. La unión amida entre aminoácidos se denomina **enlace peptídico**. A pesar de tener un nombre especial, un enlace peptídico es un enlace amida, ya estudiado con anterioridad.



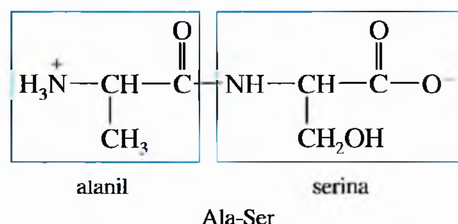
De esta forma, se puede enlazar cualquier número de aminoácidos en una cadena continua. Un **péptido** es un polímero de aminoácidos unidos por enlaces amido entre el grupo amino de cada aminoácido y el grupo carboxilo del aminoácido vecino. A cada unidad de aminoácido del péptido se le denomina **residuo**. Un **polipéptido** es un péptido que contiene muchos residuos de aminoácido, pero su masa molecular suele ser menor de 5 000. Las **proteínas** contienen muchas unidades de aminoácidos, con masas moleculares comprendidas entre 6 000 y 40 000 000. El término **oligopéptido** se utiliza ocasionalmente para designar péptidos que contienen entre cuatro y diez residuos de aminoácidos. En la Figura 24.7 se representa la estructura del nonapéptido bradiquinina, hormona huma que controla la presión sanguínea.

Al extremo del péptido con el grupo amino libre ($—NH_3^+$) se le denomina **extremo N-terminal** y al extremo con el grupo carboxilo libre ($—COO^-$) se le denomina **extremo C-terminal**. La estructura de los péptidos generalmente se representa con el N-terminal a la izquierda y el C-terminal a la derecha, tal como está representada la bradiquinina en la Figura 24.7.

La oxerina A es un neuropéptido descubierto recientemente que contiene 33 aminoácidos. Una función del péptido puede ser regular el ciclo del sueño. La oxerina A provoca insomnio, mientras que su ausencia provoca sueño.

24.8B Nomenclatura de los péptidos

Los péptidos se nombran comenzando por el extremo N-terminal, y a los nombres de los residuos de los aminoácidos implicados en las uniones amido (todos excepto el último) se les añade el sufijo *-il* de los grupos acilo; por ejemplo, el nombre del siguiente dipéptido es alanilserina. El residuo alanina tiene el sufijo *-il*, ya que ha acilado al nitrógeno de la serina.



Ala-Ser

La bradiquinina (Figura 24.7) se nombra de la forma siguiente:

arginil-prolil-prolil-glicil-fenilalanil-seril-prolil-fenilalanil-arginina

Esta forma de nomenclatura es incómoda y difícil, por lo que se utiliza un sistema más corto, en el que los aminoácidos se representan mediante abreviaturas de tres letras. Estas abreviaturas, dadas en la Tabla 24.2, generalmente se forman con las tres primeras letras del nombre. De nuevo hay que tener en cuenta que los aminoácidos se representan con el extremo N-terminal a la izquierda y el C-terminal a la derecha. El nombre abreviado de la bradiquinina es el siguiente:

Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg

También se utilizan ampliamente los símbolos con una letra (también dados en la Tabla 24.2). Si se utilizan símbolos con una sola letra, la bradiquinina se simbolizaría de la forma siguiente:

RPPGFSPFR

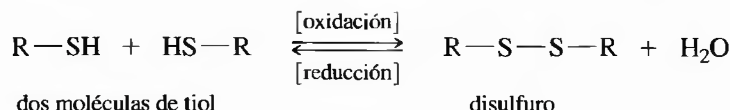
PROBLEMA 24.20

Represente las estructuras completas de los péptidos siguientes:
(a) Thr-Phe-Met **(b)** seril-arginil-glicil-fenilalanina **(c)** IMQDK **(d)** ELVIS

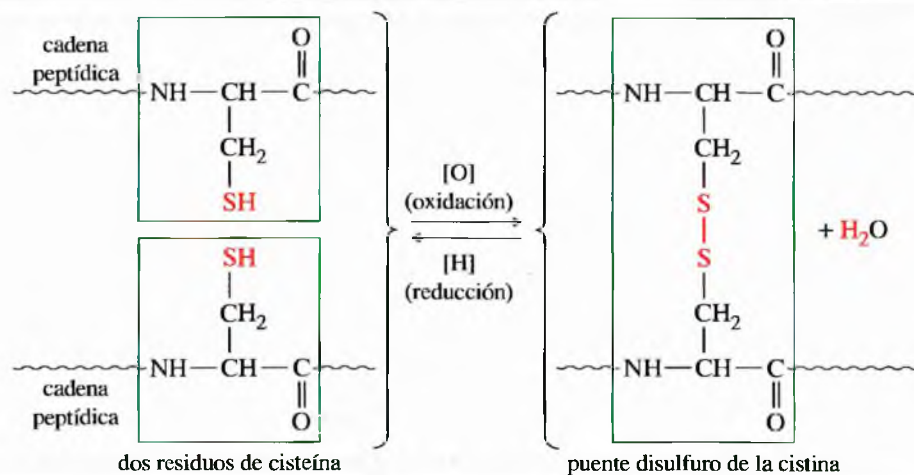
24.8C Uniones disulfuro

Las uniones amido (enlaces peptídicos) forman la columna vertebral de las cadenas de aminoácidos conocidas como péptidos y proteínas. Es posible una segunda clase de enlace covalente cuando hay cualquier residuo de cisteína. Los residuos de cisteína pueden formar **puentes disulfuro** (también denominados **uniones disulfuro**) que pueden unir dos cadenas o una sola cadena formando un anillo.

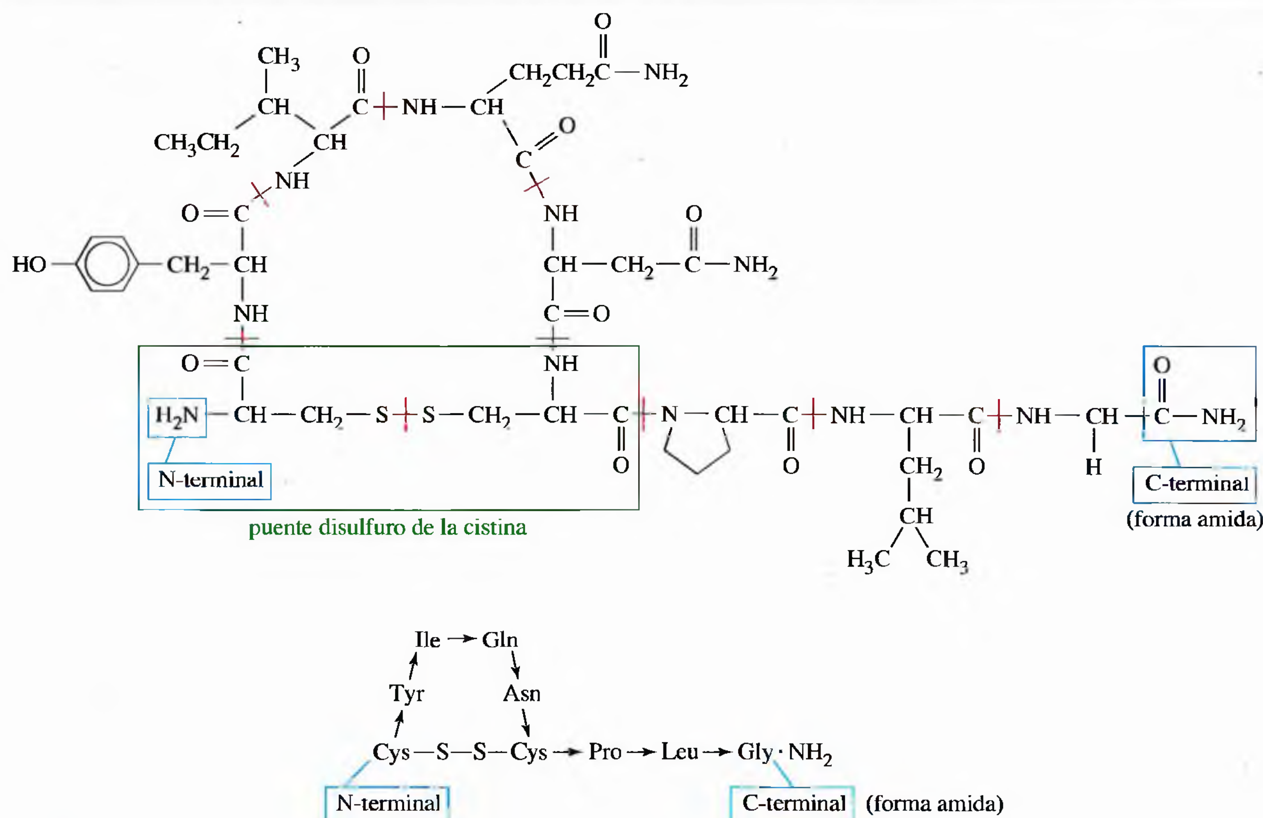
La oxidación suave enlaza dos moléculas de un tiol para formar un puente disulfuro. Esta reacción es reversible, y una reducción suave rompe el disulfuro.



De forma análoga, dos grupos sulfhidrilo (—SH) de cisteína se oxidan para dar lugar a un par de aminoácidos unidos por enlace disulfuro. Al dímero de cisteína con enlace disulfuro se le denomina *cistina*. En la Figura 24.8 se representa la formación de un puente disulfuro en la cistina que enlaza dos cadenas de péptidos.



▶ **Figura 24.8**
La cistina, dímero de la cisteína, se obtiene cuando dos residuos de cisteína se oxidan y forman un puente disulfuro.

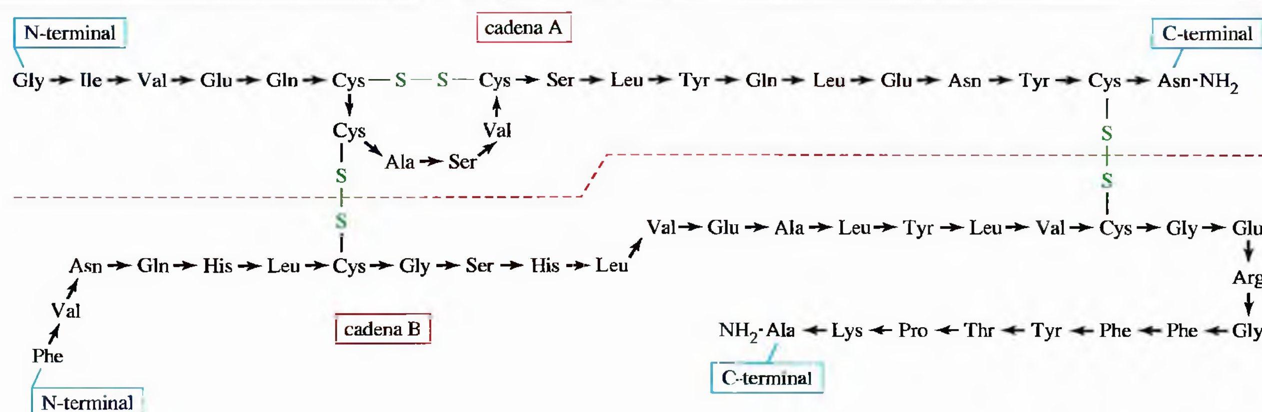


▲ **Figura 24.9**
Estructura de la oxitocina humana. Una unión disulfuro obliga a parte de la molécula a formar un gran anillo.

Dos residuos de cisteína pueden formar un puente disulfuro con una cadena peptídica simple, formando un anillo. En la Figura 24.9 se representa la estructura de la oxitocina humana, hormona peptídica que produce contracciones del músculo uterino liso, induciendo al parto. La oxitocina es un nonapéptido con dos residuos de cisteína (en las posiciones 1 y 6) que unen parte de la molécula formando un gran anillo. Cuando se representa la estructura de un péptido complicado, con frecuencia se utilizan flechas para conectar los aminoácidos que indican la dirección del extremo N-terminal al C-terminal. Se puede observar que el extremo C-terminal de la oxitocina es una amida primaria (Gly · NH_2) en lugar de un grupo carboxilo libre.

En la Figura 24.10 se representa la estructura de la insulina bovina, hormona peptídica más compleja que regula el metabolismo de la glucosa. La insulina está formada por dos cadenas de péptidos separadas: la *cadena A* contiene 21 residuos de aminoácidos y la *cadena B* contiene 30. Las cadenas A y B se enlazan en dos posiciones mediante puentes disulfuro; la cadena A tiene un enlace disulfuro adicional con seis residuos de aminoácidos en un anillo. El extremo C-terminal de los aminoácidos de las dos cadenas se encuentra en amidas primarias.

Los puentes disulfuro generalmente se alteran en el proceso de formación de *ondas permanentes* en el pelo, cuando se hacen «las permanentes» en la peluquería. El pelo está formado de proteínas, que se hacen rígidas y fuertes en gran parte debido a los enlaces disulfuro. Cuando el pelo se trata con una solución de un tiol, como el 2-mercaptoetanol ($HS—CH_2—CH_2—OH$), los puentes disulfuro se reducen y se rompen. El pelo se enrolla sobre rulos y se permite que los enlaces disulfuro se reordenen, bien por oxidación con el aire o aplicando un *neutralizante*. Los enlaces disulfuro se reordenan en posiciones nuevas, haciendo que el pelo adquiera las formas curvadas marcadas por los rulos.



▲ **Figura 24.10**
Estructura de la insulina bovina. Dos cadenas se unen en dos posiciones mediante puentes disulfuro y un tercer enlace disulfuro se encuentra formando parte de un anillo en la cadena A.

24.9 Determinación de la estructura de los péptidos

La insulina es relativamente una proteína simple, a pesar de que sea una estructura orgánica complicada. ¿Cómo es posible determinar la estructura completa de una proteína que tiene cientos de residuos de aminoácidos y una masa molecular de muchos miles? Los químicos han desarrollado formas inteligentes para determinar la secuencia exacta de aminoácidos en una proteína. A continuación se estudiarán algunos de los métodos más frecuentes.

24.9A Ruptura de uniones disulfuro

El primer paso para la determinación de la estructura es romper todos los enlaces disulfuro, separando las cadenas de péptidos individuales y abriendo los anillos con uniones disulfuro. A continuación se purifica y analiza, de forma separada, las cadenas peptídicas individuales.

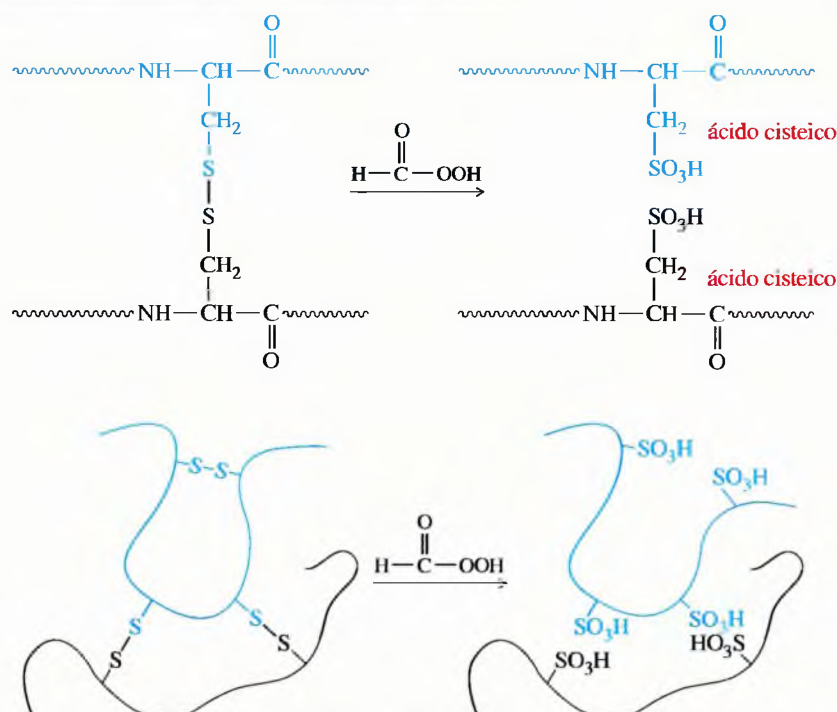
Los puentes de cistina se rompen fácilmente reduciéndolos a la forma tiol (cisteína). Sin embargo, estos residuos de cisteína reducida tienen tendencia a reoxidarse y volver a formar los puentes disulfuro. Se consigue una ruptura más permanente oxidando las uniones disulfuro con ácido peroxifórmico (Figura 24.11). Esta oxidación transforma los puentes disulfuro a grupos de ácido sulfónico ($—SO_3H$). A las unidades de cisteína oxidadas se las denomina residuos de *ácido cisteico*.

24.9B Determinación de la composición de los aminoácidos

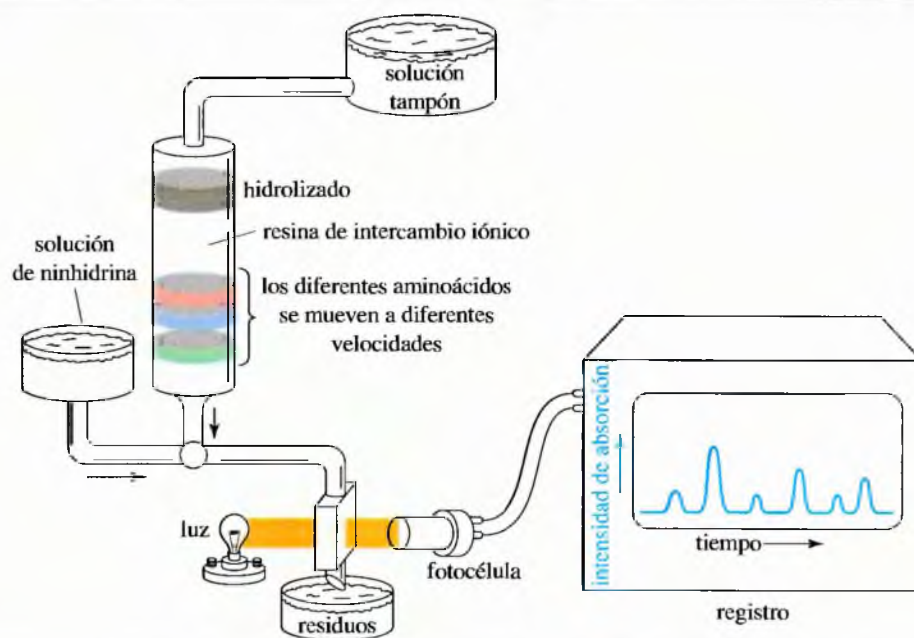
Una vez que se hayan roto los puentes disulfuro, y que se han aislado y purificado las cadenas peptídicas individuales, se ha de determinar la estructura de cada cadena. El primer paso es determinar qué aminoácidos están presentes y en qué proporciones. Para analizar la composición de aminoácidos, se hidroliza completamente la cadena peptídica calentándola durante 24 horas en HCl 6 M. Se coloca la mezcla resultante de aminoácidos (el *hidrolizado*) en la columna de un *analizador de aminoácidos*, representada en la Figura 24.12.

En el analizador de aminoácidos, los componentes del hidrolizado se disuelven en una solución tampón acuosa y se separan pasándolos a través de una columna de intercambio iónico. La solución que emerge de la columna se mezcla con ninhidrina, que reacciona con los aminoácidos para dar lugar a un color de ninhidrina púrpura. La absorción de la luz se registra en un papel registrador en función del tiempo.

El tiempo requerido para que cada aminoácido pase a través de la columna (*tiempo de retención*) depende de la fuerza con que el aminoácido interaccione con la resina intercambiadora de iones. El tiempo de retención de cada aminoácido se sabe a partir de los ensayos previos realizados con patrones de los aminoácidos puros. Los aminoácidos que



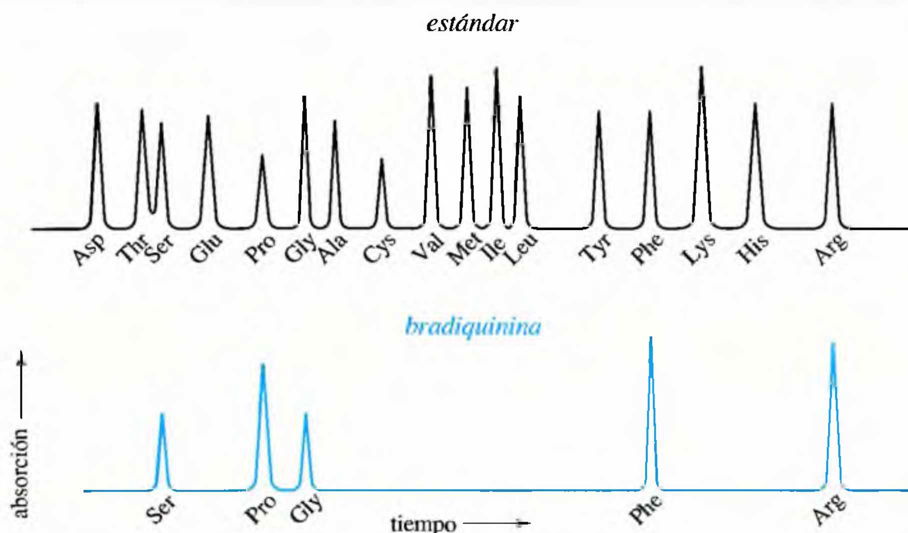
◀ **Figura 24.11**
Oxidación de una proteína mediante la ruptura de todas las uniones disulfuro por el ácido peroxifórmico, oxidando la cistina a ácido cisteico.



◀ **Figura 24.12**
En un analizador de aminoácidos, el hidrolizado pasa a través de una columna de intercambio iónico. La solución que emerge de la columna se trata con ninhidrina y su absorbancia se registra en función del tiempo. Cada aminoácido se identifica por el tiempo de retención necesario para pasar a través de la columna.

están presentes en una muestra se identifican comparando sus tiempos de retención con los valores conocidos. El área de cada pico es proporcional a la cantidad de aminoácido que está representado en ese pico, por lo que se pueden determinar las cantidades de aminoácidos presentes.

En la Figura 24.13 se representa un registro estándar de una mezcla equimolecular de aminoácidos, junto con el registro del hidrolizado de la bradiquinina humana (Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg).



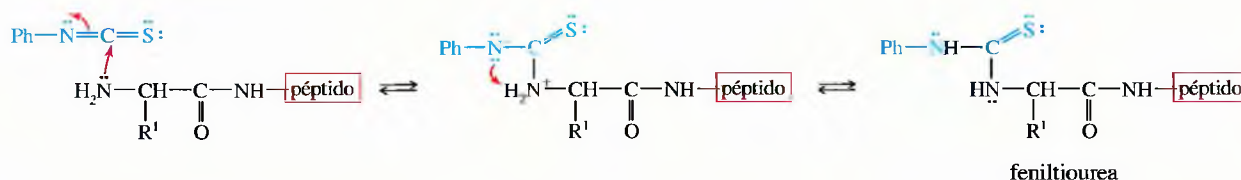
▶ Figura 24.13
Utilización de un analizador de aminoácidos para determinar la composición de la bradiquinina humana. Los picos de la bradiquinina para la Pro, Arg y Phe son más grandes que los de la mezcla equimolecular estándar, ya que la bradiquinina tiene tres residuos Pro, dos residuos Arg y dos residuos Phe.

Secuenciación de los péptidos: análisis de los residuos terminales El analizador de aminoácidos determina los aminoácidos presentes en un péptido, pero no indica su **secuencia**: orden en el que van unidos. La secuencia peptídica se destruye en el paso de la hidrólisis. Para determinar la secuencia de aminoácidos, sólo se ha de romper un aminoácido de la cadena y dejar intacta el resto de la cadena. Los aminoácidos se pueden romper por cualquier extremo del péptido (por el N-terminal o por el C-terminal), por lo que existen métodos que permiten la escisión selectiva por cada tipo de extremo. A este método general para la secuenciación de péptidos se le denomina **análisis de los residuos terminales**.

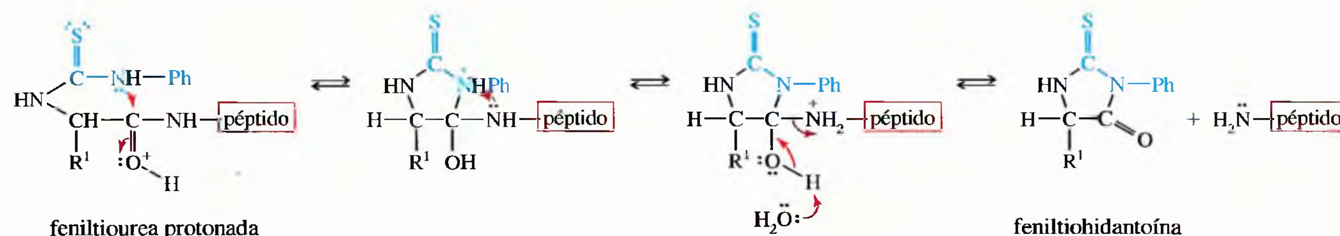
24.9C Secuenciación a partir del extremo N-terminal: degradación de Edman

El método más eficiente para la secuenciación de péptidos es la **degradación de Edman**. Se trata un péptido con isotiocianato de fenilo, seguido de una hidrólisis ácida suave. Los productos son la cadena peptídica acortada y un derivado heterocíclico del aminoácido del extremo N-terminal denominado *feniltiohidantoína*.

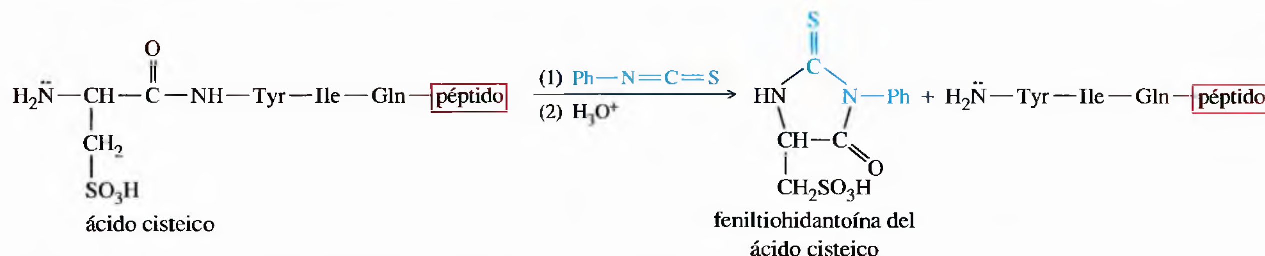
Paso 1: ataque del grupo amino libre al isotiocianato de fenilo. El producto es una feniltiourea



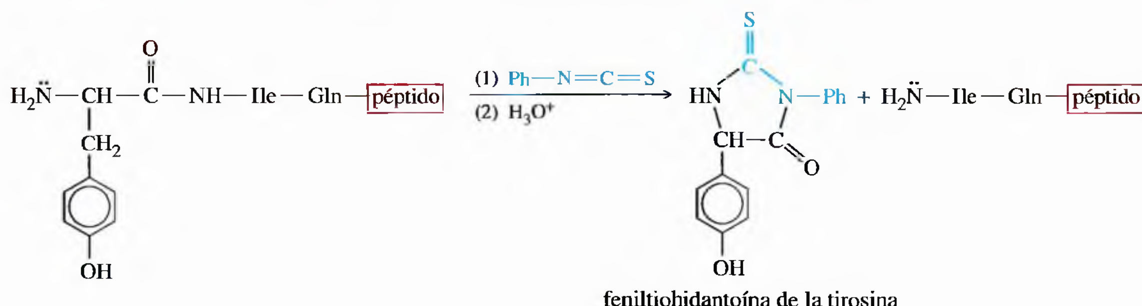
Paso 2: el tratamiento con HCl da lugar a la ciclación y expulsión de la cadena peptídica acortada



Paso 1: ruptura y determinación del aminoácido del N-termino



Paso 2: ruptura y determinación del segundo aminoácido (nuevo aminoácido del N-termino)



▲ Figura 24.14
Los dos primeros pasos de la secuenciación de la oxitocina bovina se ilustran en esta figura. En cada degradación de Edman se rompe el aminoácido del N-terminal y se forma su derivado de feniltiohidantoína. El péptido acortado está disponible para el paso siguiente.

El derivado de feniltiohidantoína se identifica por cromatografía, comparándolo con los derivados de feniltiohidantoína de los aminoácidos estándar, lo que da la identidad del aminoácido N-terminal original. El resto del péptido permanece intacto, por lo que se utilizan degradaciones de Edman posteriores para identificar los aminoácidos adicionales de la cadena. Este proceso es adecuado para una automatización, por lo que se han desarrollado varios tipos de secuenciación automáticas.

En la Figura 24.14 se representan los dos primeros pasos de la secuenciación de la oxitocina bovina. Antes de la secuenciación, la muestra de oxitocina se trata con ácido peroxifórmico para transformar el puente disulfuro en residuos de ácido cisteico.

En teoría, las degradaciones de Edman podrían secuenciar un péptido de cualquier longitud. Sin embargo, en la práctica los repetidos ciclos de degradación producen algunas hidrólisis internas del péptido, con pérdida de muestra y acumulación de subproductos. Después de aproximadamente treinta ciclos de degradación, es imposible que los análisis posteriores sean precisos. Un péptido pequeño, como la bradiquinina, se puede determinar por completo mediante degradaciones de Edman, pero las proteínas más grandes se han de romper en pequeños fragmentos (Sección 24.9E) antes de que puedan ser secuenciadas por completo.

PROBLEMA 24.21

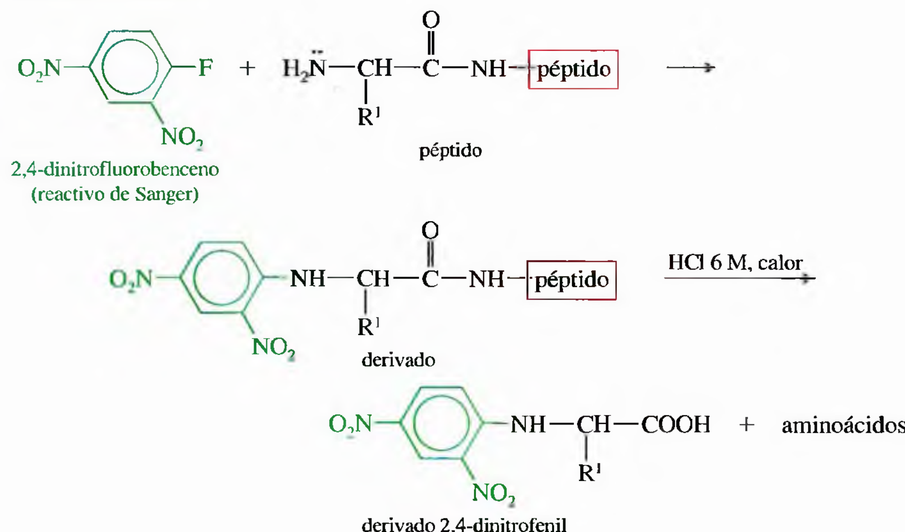
Represente la estructura de los derivados de la feniltiohidantoína de:
(a) alanina **(b)** valina **(c)** lisina **(d)** prolina

PROBLEMA 24.22

Indique el tercer y cuarto paso de la secuenciación de la oxitocina bovina. Utilice la Figura 24.14 como guía.

PROBLEMA 24.23

El **método de Sanger** para la determinación N-terminal es una alternativa menos frecuente a la degradación de Edman. En el método de Sanger, el péptido se trata con el reactivo de Sanger, el 2,4-dinitrofluorobenceno, y a continuación se hidroliza haciéndolo reaccionar con HCl acuoso 6 M. El aminoácido N-terminal se recupera en forma de su 2,4-dinitrofenil derivado y se identifica.



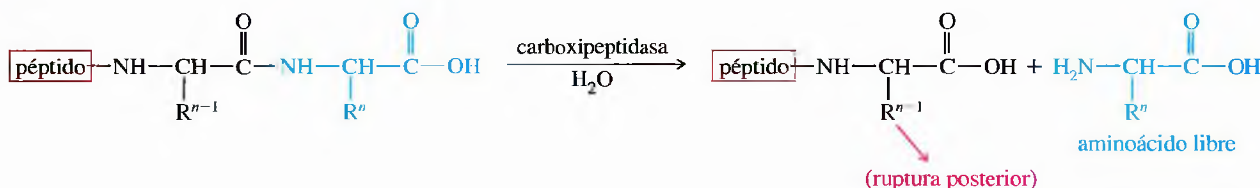
(a) Proponga un mecanismo para la reacción del extremo N-terminal del péptido con 2,4-dinitrofluorobenceno.

(b) Explique por qué generalmente es preferible utilizar la degradación de Edman al método de Sanger.

La ruptura enzimática selectiva de las proteínas es crítica en muchos procesos biológicos. Por ejemplo, la coagulación de la sangre depende del enzima trombina, que rompe el fibrinógeno en puntos específicos para producir fibrina, la proteína que forma un coágulo.

24.9D Análisis de los residuos C-terminales

Comenzar por el extremo C-terminal no es un método eficiente para secuenciar varios aminoácidos de un péptido. Sin embargo, en muchos casos, el aminoácido C-terminal se puede identificar utilizando el enzima *carboxipeptidasa*, que rompe el enlace peptídico del residuo C-terminal. Los productos son el aminoácido C-terminal libre y un péptido acortado. La reacción posterior rompe el segundo aminoácido que se transforma en el nuevo extremo C-terminal del péptido acortado. Ocasionalmente, se hidroliza el péptido completo en sus aminoácidos individuales.



Un péptido se incuba con el enzima carboxipeptidasa, y se controla y monitoriza la aparición de aminoácidos libres. En teoría, el aminoácido que primero aumenta su concentración debería ser el C-terminal y el siguiente aminoácido que aparece debería ser el segundo residuo del extremo. En la práctica, se rompen diferentes aminoácidos a velocidades diferentes, lo que hace que sean difíciles de determinar los aminoácidos más allá del C-terminal y, ocasionalmente, el segundo residuo de la cadena.

24.9E Ruptura del péptido en cadenas más cortas: hidrólisis parcial

Antes de que se pueda secuenciar una proteína larga, se ha de romper en cadenas más pequeñas, que no contengan más de treinta aminoácidos. Se secuencia cada una de estas cadenas fragmentarias y, a continuación, se deduce la estructura completa de la proteína enlazando las cadenas cortas como si fueran las piezas de un rompecabezas.

La ruptura parcial se puede llevar a cabo utilizando ácido diluido en un período corto de reacción o utilizando enzimas como la *tripsina* y la *quimotripsina*. La ruptura, catalizada por un ácido, no es muy selectiva, dando lugar a una mezcla de fragmentos cortos que se obtienen a partir de la ruptura en varias posiciones. Los enzimas son más selectivos, dando lugar a rupturas en puntos predecibles de la cadena.

TRIPSINA: rompe la cadena por los grupos carboxilos de los aminoácidos básicos lisina y arginina.

QUIMOTRIPSINA: rompe la cadena por los grupos carboxilo de los aminoácidos aromáticos fenilalanina, tirosina y triptófano.

En la Figura 24.9 se utiliza oxitocina como ejemplo para ilustrar la utilización de la hidrólisis parcial. La oxitocina podría ser secuenciada directamente por análisis del extremo C-terminal y una serie de degradaciones de Edman, pero proporciona un ejemplo simple de cómo se puede ensamblar una estructura. La hidrólisis parcial, catalizada por un ácido, de la oxitocina (después de la ruptura del puente disulfuro) da lugar a una mezcla que incluye los siguientes péptidos:

Ile-Gln-Asn-Cys   Gln-Asn-Cys-Pro   Pro-Leu-Gly · NH_2 Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn   Cys-Pro-Leu-Gly

Cuando se unen las regiones que se solapan de estos fragmentos, se obtiene la secuencia completa de la oxitocina:

Ile-Gln-Asn-Cys
Gln-Asn-Cys-Pro
Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn
Cys-Pro-Leu-Gly
Pro-Leu-Gly · NH_2

La hidrólisis enzimática de las proteínas tiene muchas aplicaciones. Por ejemplo, la papaína (del extracto de papaya) se utiliza como ablandador de carne. Rompe las proteínas fibrosas por varios puntos, haciendo que la carne sea menos dura.

Estructura completa

Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly · NH_2

Los dos residuos Cys de la oxitocina pueden estar involucrados en puentes disulfuro, bien uniendo dos unidades de estos péptidos o formando un anillo. Calculando la masa molecular de la oxitocina, se puede ver que ésta sólo contiene una de esas unidades peptídicas, por lo tanto, los residuos Cys pueden unir la molécula en un anillo.

PROBLEMA 24.24

Explique por dónde la tripsina y la quimotripsina romperían el siguiente péptido:

Tyr-Ile-Gln-Arg-Leu-Gly-Phe-Lys-Asn-Trp-Phe-Gly-Ala-Lys-Gly-Gln-Gln · NH_2

PROBLEMA 24.25

Después del tratamiento con ácido peroxifórmico, la hormona peptídica vasopresina se hidroliza parcialmente. Se recuperan los siguientes fragmentos. Proponga una estructura para la vasopresina.

Phe-Gln-Asn   Pro-Arg-Gly · NH_2 Cys-Tyr-Phe
Asn-Cys-Pro-Arg   Tyr-Phe-Gln-Asn

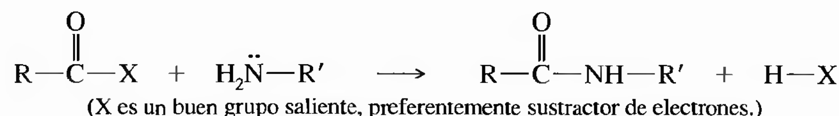
24.10 Síntesis de péptidos en solución

24.10A Introducción

La síntesis total de péptidos no suele ser un método económico para su producción comercial. Los péptidos importantes se suelen obtener a partir de recursos biológicos. Por ejemplo, la insulina, utilizada por los diabéticos, al principio se obtenía a partir del páncreas de cerdo. Actualmente, la técnica del ADN recombinante está mejorando la calidad y disponibilidad de las sustancias farmacéuticas peptídicas. Es posible extraer la parte de ADN que contenga la codificación de una proteína determinada, insertarla en una bacteria e inducir a la bacteria para que produzca la proteína. Se han desarrollado cepas de *Escherichia coli* para producir insulina humana que evite reacciones peligrosas en las personas que son alérgicas a los productos derivados del cerdo.

Sin embargo, la síntesis de péptidos en el laboratorio todavía es un área importante de la química. Cuando se determina la estructura de un péptido nuevo, generalmente se intenta sintetizarlo. La síntesis tiene una doble finalidad: si el material sintético es igual que el natural, indica que la estructura propuesta es correcta. Además, la síntesis proporciona una gran cantidad de material para pruebas biológicas posteriores.

La síntesis de péptidos requiere la formación de enlaces amido entre los aminoácidos que forman la secuencia correcta. Con ácidos y aminas simples, se formaría un enlace amido mediante la transformación del ácido en un derivado activado (como un haluro de acilo o anhídrido) y añadiendo la amina.



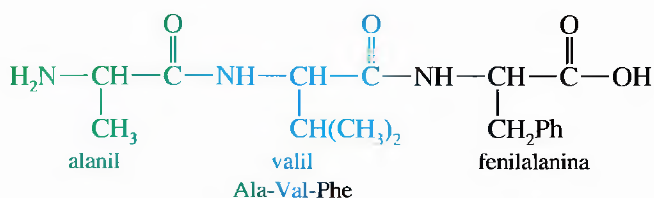
(X es un buen grupo saliente, preferentemente sustractor de electrones.)

Sin embargo, la formación de amidas a partir de aminoácidos no es fácil. Cada aminoácido tiene un grupo amino y un grupo carboxilo. Si se activa el grupo carboxilo, éste reacciona con su propio grupo amino. Si se mezclan aminoácidos y se añade un reactivo para que se emparejen, éstos forman todas las secuencias imaginables. Además, algunos aminoácidos tienen cadenas laterales que pueden interferir en la formación de péptidos. Por ejemplo, el ácido glutámico tiene un grupo carboxilo extra y la lisina tiene un grupo amino extra. Como consecuencia, en la síntesis de péptidos también se incluyen reactivos activantes para formar los enlaces peptídicos correctos y reactivos protectores para bloquear la formación de enlaces incorrectos.

Los químicos han ideado dos métodos diferentes para sintetizar péptidos. El *método en solución* clásico consiste en añadir reactivos a soluciones de cadenas peptídicas en crecimiento y el *método en fase sólida* consiste en añadir reactivos a cadenas peptídicas en crecimiento enlazadas a un soporte sólido. A pesar de que con cada método se puede utilizar una gran variedad de reactivos y de procedimientos, sólo se estudiará un tipo de reactivos para el método en solución y un tipo de reactivos para el método en fase sólida.

24.10B Método en solución

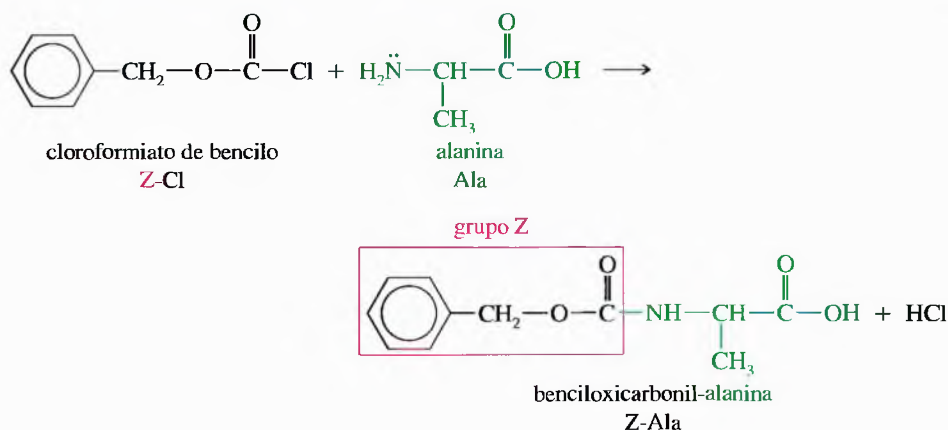
Considérese la estructura de la alanil-valil-fenilalanina, un tripéptido simple:



La síntesis de péptidos en solución comienza en el extremo N-terminal y acaba en el C-terminal, o va de izquierda a derecha, de la forma en la que se simboliza el péptido. El primer paso es emparejar el grupo carboxilo de la alanina con el grupo amino de la valina. Esto no se puede realizar solamente activando el grupo carboxilo de la alanina y añadiendo valina. Si se activase el grupo carbonilo de la alanina, reaccionaría con otra molécula de alanina.

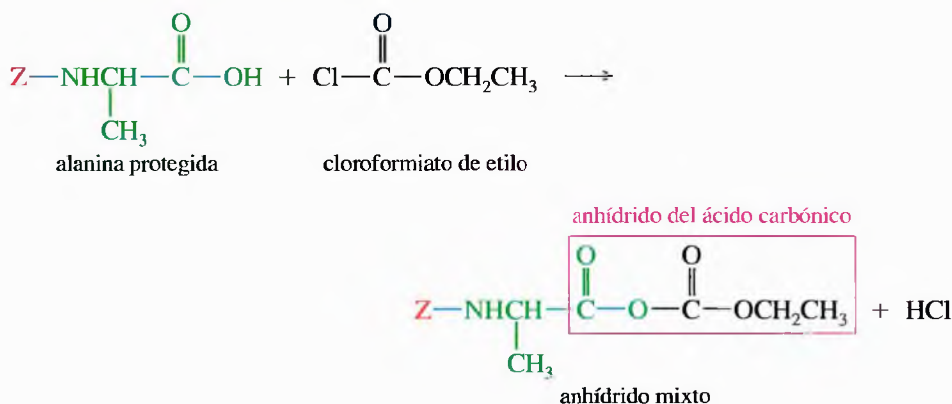
Para prevenir las reacciones colaterales, se ha de proteger el grupo amino de la alanina para hacerlo no nucleofílico. Cuando el aminoácido libre se trata con cloroformiato de bencilo se obtiene un uretano, o éster carbamato, que se elimina fácilmente al final de la síntesis. Este grupo protector se ha utilizado durante muchos años y se le han dado varios nombres. Se le denomina *grupo benciloxicarbonilo*, *grupo carbobenzoxi* (Cbz) o simplemente *grupo* Z (Z de forma abreviada).

Paso preliminar: protección del grupo amino con Z



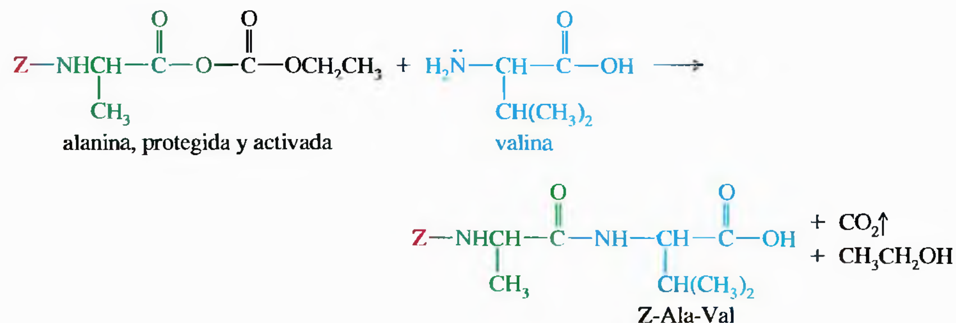
El grupo amino de la Z-Ala resulta así protegido como una amida no nucleofílica del bencil éster del ácido carbámico. De esta manera, el grupo carboxilo se puede activar sin que reaccione con el grupo amino protegido. En la síntesis en solución, se activa el grupo carboxilo tratándolo con cloroformiato de etilo. Se obtiene de esta forma un anhídrido mixto del aminoácido y ácido carbónico que está fuertemente activado frente a un ataque nucleofílico.

Paso 1: activación del grupo carboxilo



Cuando se añade el segundo aminoácido (valina) a la alanina, protegida y activada, el grupo amino nucleofílico de la valina ataca al carbonilo activado de la alanina, desplazando el anhídrido y formando un enlace peptídico.

Paso 2: apareamiento con el siguiente aminoácido

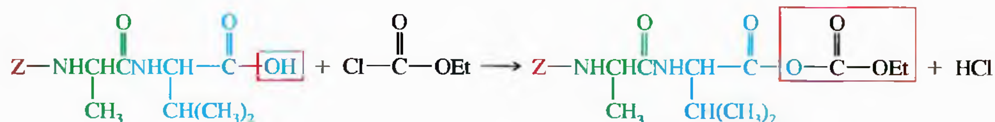


PROBLEMA 24.26

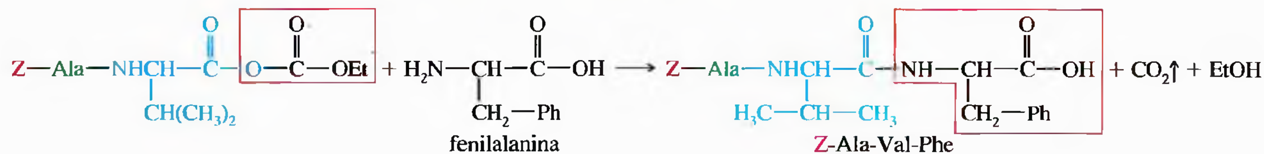
Represente los mecanismos completos para la formación de la Z-Ala, su activación por cloroformiato de etilo y el apareamiento con valina.

En este punto, se tiene protegido el N del dipéptido Z-Ala-Val. La activación del grupo carboxilo de la valina, seguida de la adición de fenilalanina, da lugar al tripéptido protegido.

Paso 1: activación del grupo carboxilo



Paso 2: apareamiento con el siguiente aminoácido

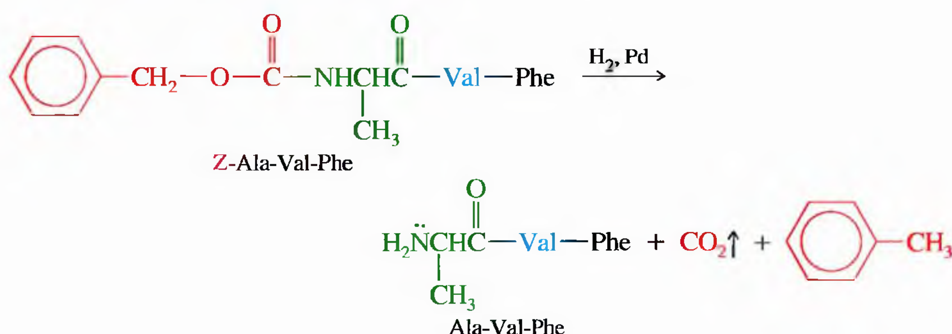


Para obtener un péptido más largo, se repiten estos dos pasos para la adición de cada residuo de aminoácido:

1. Activación del extremo C-terminal del péptido en crecimiento haciéndolo reaccionar con cloroformiato de etilo.
2. Apareamiento con el siguiente aminoácido.

El paso final de la síntesis en solución consiste en desproteger el extremo N-terminal del péptido completo. Se ha de romper el enlace amido del N-terminal sin romper ninguno de los enlaces peptídicos del producto. Afortunadamente, el grupo benciloxicarbonilo en parte es una amida y en parte un éster de bencilo, y la hidrogenólisis del éster de bencilo se produce en condiciones suaves que no rompen los enlaces peptídicos. Esta ruptura suave es el motivo por el que se utiliza el grupo benciloxicarbonilo (y no otros grupos acilo) para proteger el N-terminal.

Paso final: eliminación del grupo protector



PROBLEMA 24.27

Explique cómo sintetizaría Ala-Val-Phe-Gly-Leu a partir de Z-Ala-Val-Phe.

PROBLEMA 24.28

Explique cómo sintetizaría Ile-Gly-Asn mediante la síntesis en solución.

SUGERENCIA
PARA RESOLVER PROBLEMAS

Recuerde la síntesis de péptidos clásica (en solución):

1. Sentido N → C. Primero se protege el N-terminal (con el grupo Z) y se desprotege al final.
2. Se empareja cada aminoácido activando el extremo C-terminal (con cloroformiato de etilo) y se ensamblan aminoácidos nuevos.

El método en solución es adecuado para péptidos pequeños, muchos péptidos se han sintetizado siguiendo este proceso. Sin embargo, no es fácil sintetizar proteínas por el método en solución. Incluso para pequeños péptidos se requieren gran número de reacciones químicas y de purificaciones. A pesar de que los rendimientos individuales son excelentes, con un gran péptido, el rendimiento total es muy pequeño, necesitándose varios meses (o años) para completar todos los pasos. La gran cantidad de tiempo que se requiere y el bajo rendimiento total se deben en gran parte a los pasos de purificación. Para los péptidos grandes y para las proteínas, generalmente es preferible utilizar la síntesis de péptidos en fase sólida.

24.11 Síntesis de péptidos en fase sólida

En 1962, Robert Bruce Merrifield de la Universidad Rockefeller desarrolló un método para sintetizar péptidos sin tener que purificar los intermedios; unió las cadenas de péptidos en crecimiento a cuentas de poliestireno sólido. Después de añadir cada aminoácido, se eliminan los reactivos en exceso lavando las cuentas con disolvente. Este ingenioso método permite la automatización, y Merrifield construyó una máquina que podía añadir varias unidades de aminoácidos sin necesidad de que estuviera atendida. Mediante el uso de esta máquina, Merrifield sintetizó ribonucleasa (124 aminoácidos) en sólo seis semanas, obteniendo un rendimiento total del 17%. Merrifield, por su trabajo en la **síntesis de péptidos en fase sólida**, obtuvo el premio Nobel de química en 1984.

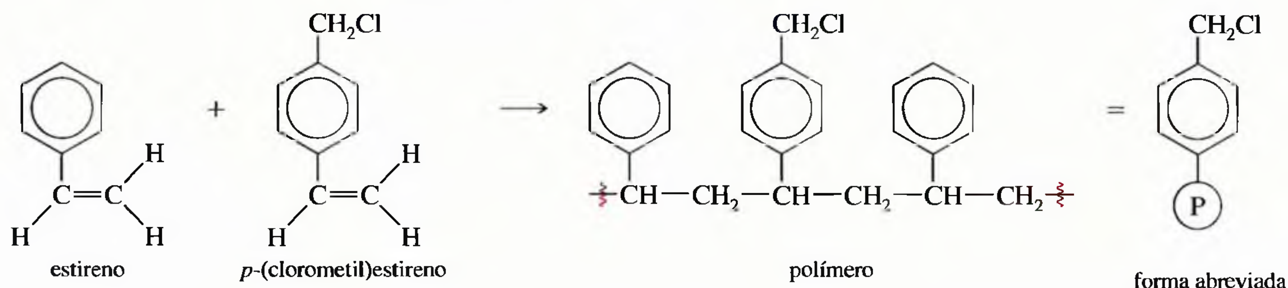
24.11A Reacciones individuales

Antes de considerar la síntesis de péptidos en fase sólida se tratarán tres reacciones importantes. Primero se verá cómo se une un aminoácido al soporte sólido, cómo y por qué se protege el grupo amino, y cómo se forman los enlaces peptídicos.

Unión del péptido al soporte sólido La mayor diferencia entre la síntesis de péptidos en solución y en fase sólida radica en que la síntesis en fase sólida se realiza en el sentido opuesto: comenzando por el extremo C-terminal y avanzando hacia el extremo N-terminal, de izquierda a derecha, según el convenio que se ha elegido para representar un péptido. El primer paso consiste en unir el *último* aminoácido (el del extremo C-terminal) al soporte sólido.

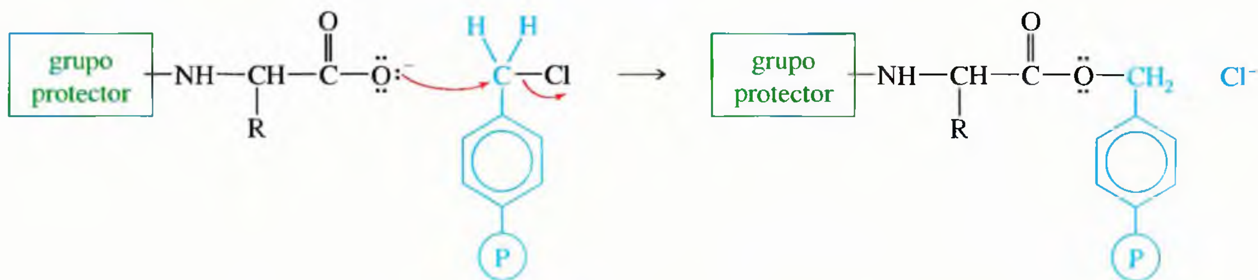
El soporte sólido es un lecho de poliestireno especial en el que algunos de los anillos aromáticos tienen grupos clorometilo. Este polímero, con frecuencia denominado *resina de Merrifield,* se obtiene copolimerizando estireno con un bajo porcentaje de *p*-(clorometil)-estireno.

Formación de la resina de Merrifield



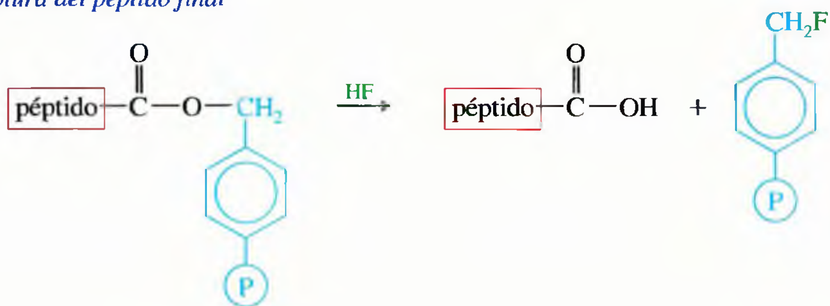
De la misma forma que otros haluros de bencilo, los grupos clorometilo del polímero reaccionan frente a un ataque S_N2. El grupo carboxilo del aminoácido N-protegido desplaza el cloruro, dando lugar a un éster del aminoácido insertado en el polímero. De hecho, el polímero sirve como la parte alcohólica de un grupo protector éster para el extremo carboxílico del aminoácido del extremo C-terminal.

Unión del aminoácido del extremo C-terminal



Una vez que al aminoácido del extremo C-terminal se ha fijado al polímero, la cadena se forma a partir del grupo amino de este aminoácido. Cuando se completa la síntesis, el enlace éster con el polímero se rompe con HF anhidro. Debido a que se trata de un enlace éster, se rompe con más facilidad que los enlaces amido del péptido.

Ruptura del péptido final

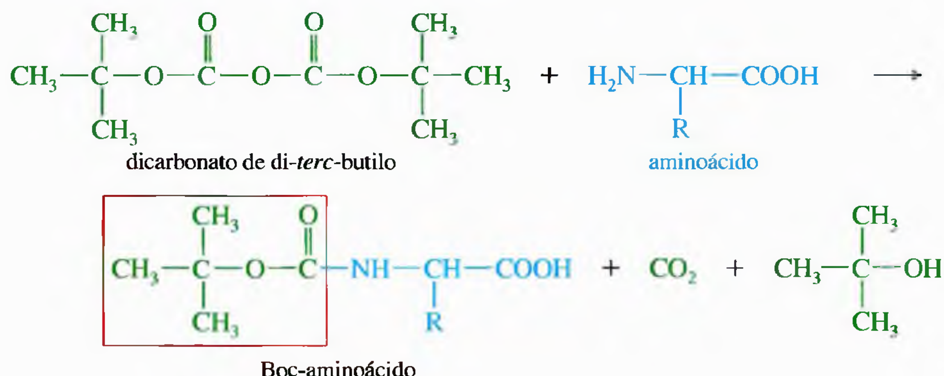


Utilización del grupo protector *terc*-butiloxicarbonilo (Boc) El grupo benciloxicarbonilo (grupo Z) no se puede utilizar en el proceso de fase sólida, ya que el grupo Z se elimina por hidrogenólisis en contacto con un catalizador sólido. Un péptido enlazado a un polímero no puede conseguir un contacto adecuado, con un catalizador sólido, que se necesita en la hidrogenólisis. El grupo protector del N que se utiliza en el procedimiento de Merrifield es el grupo *terc*-butiloxicarbonilo, o Boc de forma abreviada. El grupo Boc

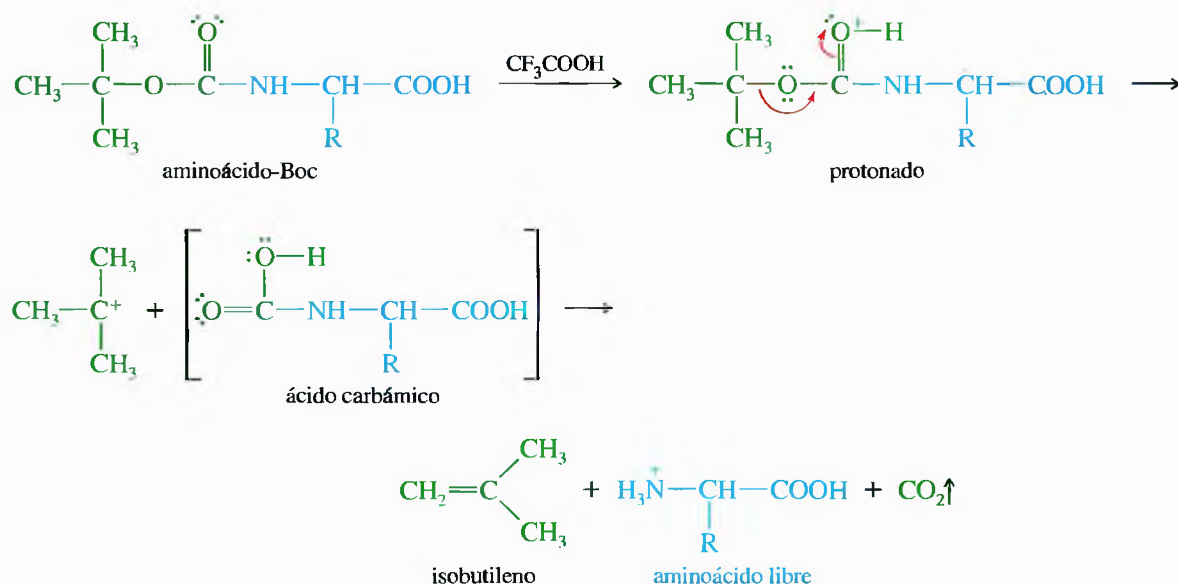
es similar al grupo Z, excepto en que tiene un grupo *terc*-butilo en lugar del grupo bencilo. De la misma forma que otros ésteres de *terc*-butilo, el grupo protector Boc se elimina fácilmente en condiciones ácidas.

El cloruro de ácido del grupo Boc es inestable, por lo que se utiliza el anhídrido, dicarbonato de di-*terc*-butilo, para enlazar el grupo protector Boc al aminoácido.

Protección del grupo amino como derivado Boc

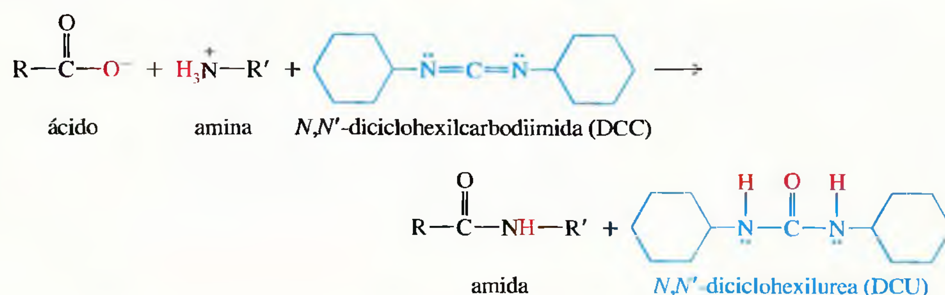


El grupo Boc se rompe fácilmente mediante un ligero tratamiento con ácido trifluoroacético (TFA), CF_3COOH. La pérdida de un catión *terc*-butilo, relativamente estable, del éster protonado da lugar a un ácido carbámico inestable. La descarboxilación del ácido carbámico da lugar al grupo amino desprotegido del aminoácido. La pérdida de un protón del catión *terc*-butilo da lugar a isobutileno.



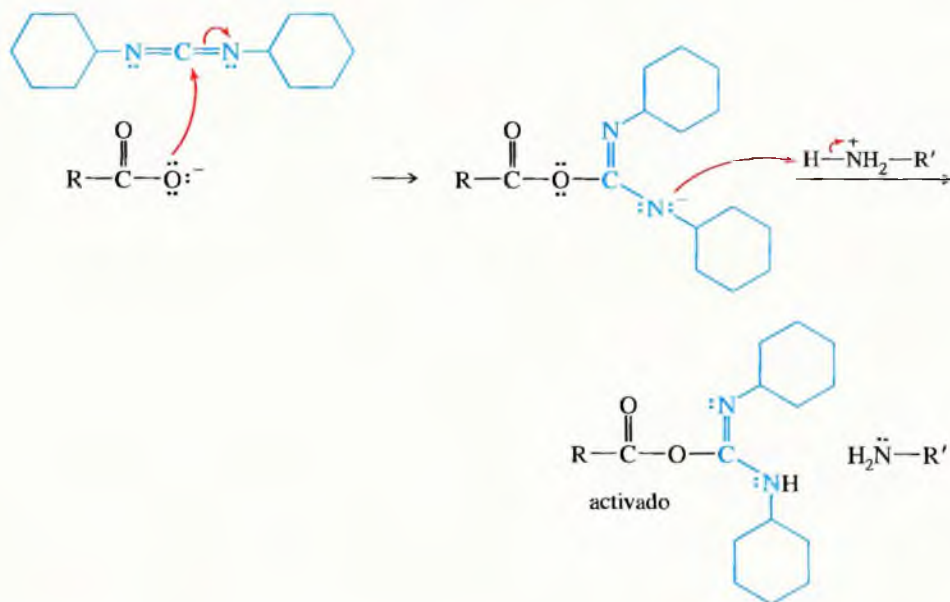
Actualmente, cuando se sintetizan péptidos generalmente no se suelen preparar los propios aminoácidos Boc-protegidos, sino que se compran, para utilizarlos directamente, ya que la mayor parte de los aminoácidos, protegidos con el grupo Boc, están disponibles comercialmente.

Utilización de DCC como agente de acoplamiento de péptidos La reacción final que se necesita para el procedimiento de Merrifield es la condensación de los enlaces peptídicos que se forman. Cuando se trata una mezcla de una amina y un ácido con *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), la amina y el ácido reaccionan, y forman una amida. La molécula de agua que se pierde en la condensación transforma el DCC en *N,N'*-diciclohexilurea (DCU).

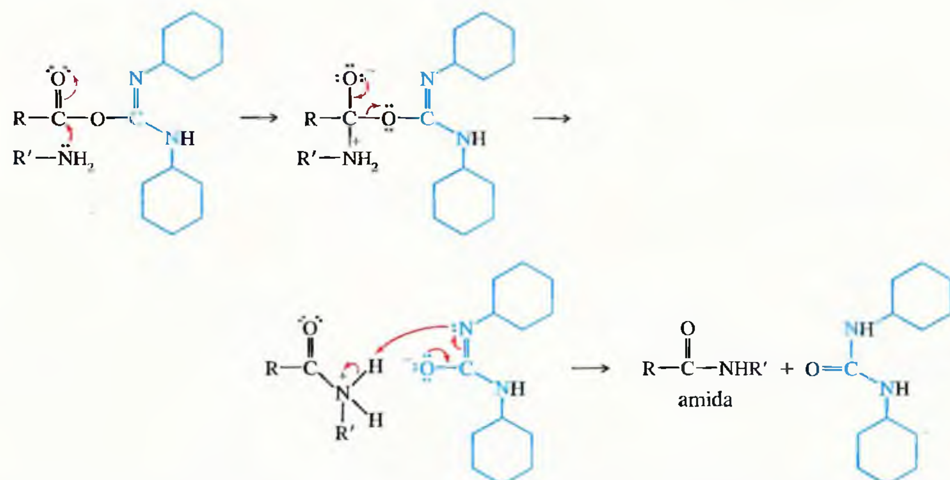


El mecanismo para el acoplamiento del DCC no es tan complicado como parece. El ión carboxilato se adiciona al carbono fuertemente electrofílico de la diimida, dando lugar a un derivado de acilo activado. Este derivado activado reacciona rápidamente con la amina para dar lugar a la amida. En el paso final, la DCU sirve como un grupo saliente excelente.

Formación de un derivado de acilo activado



Acoplamiento con la amina y pérdida de DCU



PROBLEMA 24.29

Proponga un mecanismo para el acoplamiento del ácido acético y anilina, utilizando DCC como agente de acoplamiento.

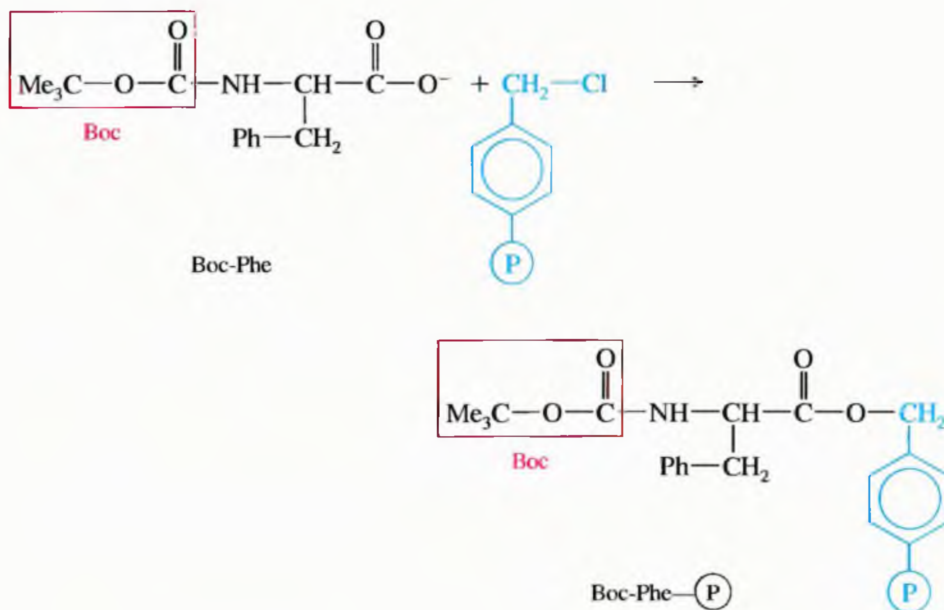
A continuación se pondrá un ejemplo para ilustrar cómo se combinan estos procedimientos en la síntesis de péptidos en fase sólida de Merrifield.

24.11B Ejemplo de síntesis de péptidos en fase sólida

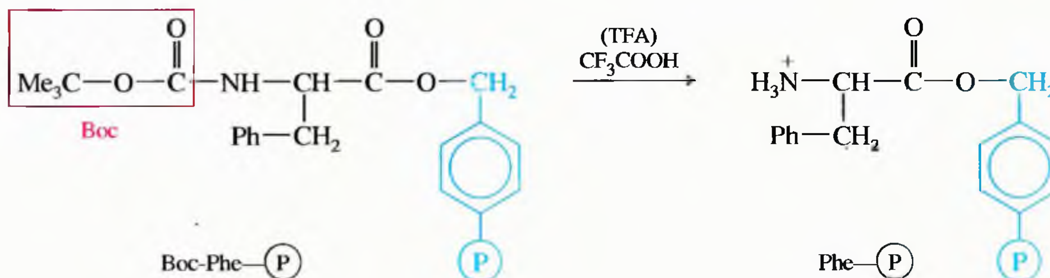
Para comparar, de forma fácil, los métodos en solución y en fase sólida, se considerará la síntesis del mismo tripéptido que se utilizó en el método en solución.

Ala-Val-Phe

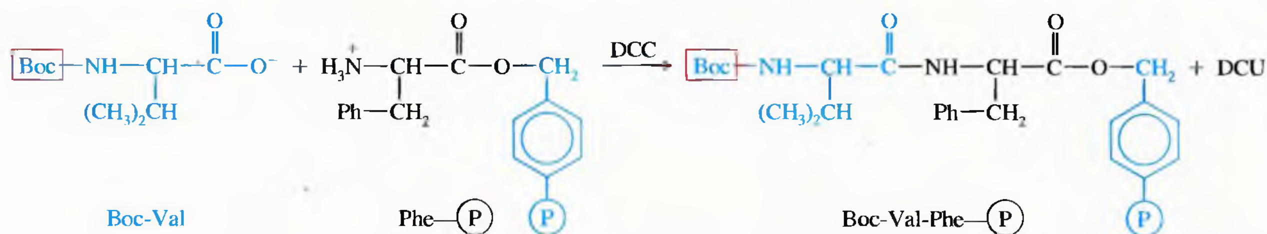
La síntesis en fase sólida se lleva a cabo en sentido opuesto a la síntesis en solución. El primer paso es la unión del aminoácido del extremo C-terminal con el N protegido (Boc-fenilalanina) al polímero.



El ácido trifluoroacético (TFA) libera el grupo protector Boc de la fenilalanina para que su grupo amino se pueda acoplar con el aminoácido siguiente.

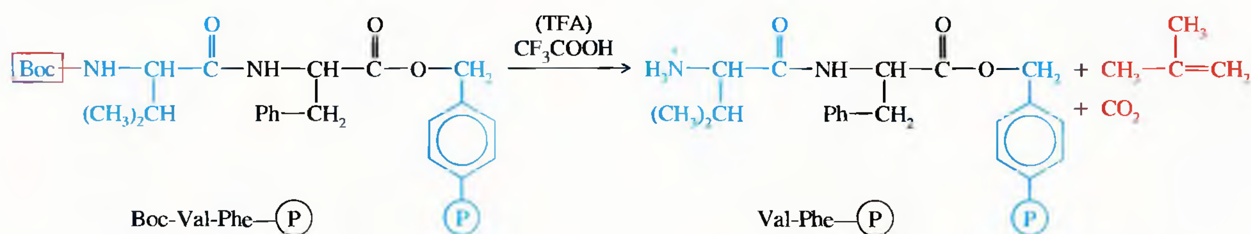


El segundo aminoácido (valina) se añade en su forma protegida (N-Boc) para que no se pueda acoplar consigo mismo. La adición de DCC hace que se acople el grupo carboxilo de la valina con el grupo $—NH_2$ libre de la fenilalanina.

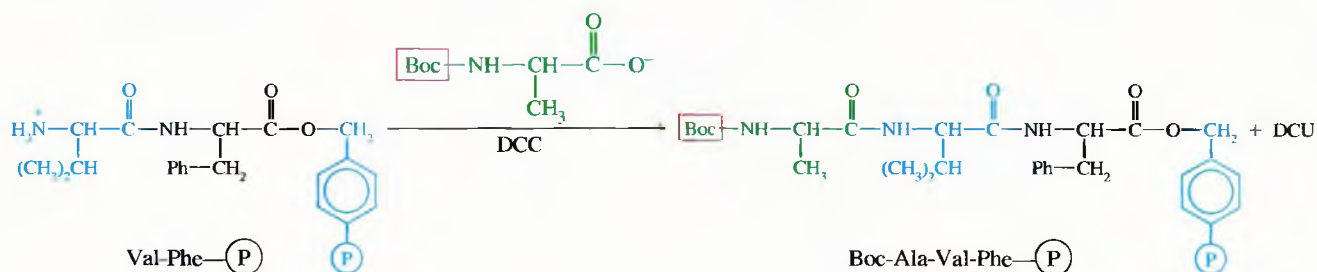


Para acoplar el aminoácido final (alanina), primero se desprotege la cadena tratándola con ácido trifluoroacético. A continuación, se añaden la Boc-alanina y la DCC.

Paso 1: desprotección



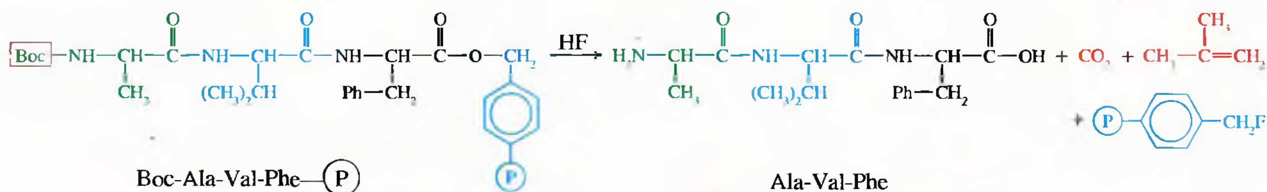
Paso 2: acoplamiento



Si se estuviera sintetizando un péptido más largo, la adición de cada aminoácido sucesivo requeriría la repetición de dos pasos:

1. Utilización de ácido trifluoroacético para desproteger el grupo amino del final de la cadena en crecimiento.
2. Adición del siguiente Boc-aminoácido, utilizando DCC como agente de acoplamiento.

Una vez que se ha completado el péptido, se ha de eliminar el grupo protector Boc final y se ha de separar el péptido del polímero. El HF anhidro rompe la unión éster que enlaza el péptido al polímero y también elimina el grupo protector Boc. En este ejemplo se producen las siguientes reacciones.



PROBLEMA 24.30

Indique cómo sintetizaría Leu-Gly-Ala-Val-Phe a partir de Boc-Ala-Val-Phe—Ⓟ.

PROBLEMA 24.31

Indique cómo se podría obtener Ile-Gly-Asn mediante una síntesis en fase sólida.

24.12 Clasificación de las proteínas

Las proteínas se pueden clasificar de acuerdo a su composición química, su forma o su función. La composición y la función de las proteínas se estudian detalladamente en los cursos de bioquímica. En este texto, se explicarán brevemente los diferentes tipos de proteínas y sus clasificaciones generales.

Las proteínas se agrupan en *simples* y *conjugadas* de acuerdo con su composición química. Las **proteínas simples** son las que cuando se hidrolizan sólo dan lugar a aminoácidos. Todas las estructuras de las proteínas que se han visto hasta ahora son proteínas simples como, por ejemplo, la insulina, la ribonucleasa, la oxitocina y la bradiquinina. Las **proteínas conjugadas** están enlazadas a un **grupo prostético** no proteico como un azúcar, un ácido nucleico, un lípido o algún otro grupo. En la Tabla 24.3 se recogen algunos ejemplos de proteínas conjugadas.

SUGERENCIA

PARA RESOLVER PROBLEMAS

Recuerde que la síntesis de péptidos en fase sólida:

1. Va del C → N. Primero enlaza el extremo C-terminal N-Boc protegido al soporte sólido.
2. Acopla cada sucesivo aminoácido eliminando (con TFA) el grupo Boc del extremo N-terminal. A continuación, se añade el siguiente aminoácido Boc protegido con DCC.
3. Se separa el péptido acabado del lecho o soporte sólido con HF.

TABLA 24.3 Clases de proteínas conjugadas

Clase	Grupo prostético	Ejemplos
glicoproteínas	carbohidratos	γ-globulina, interferón
nucleoproteínas	ácidos nucleicos	ribosomas, virus
lipoproteínas	grasas, colesterol	lipoproteínas de densidad alta
metaloproteínas	metal complejado	hemoglobina, citocromos

Las proteínas se clasifican como *fibrosas* o *globulares* dependiendo de si forman filamentos largos o se enrollan sobre sí mismas. Las **proteínas fibrosas** son alargadas, fuertes y generalmente insolubles en agua, y su función principal es formar las partes estructurales del organismo. Un ejemplo de proteína fibrosa es la α-queratina, que se encuentra en las pezuñas de los animales, en las uñas y en el colágeno de los tendones. Las **proteínas globulares** se encuentran enrolladas, con formas prácticamente esféricas, y principalmente forman parte de los enzimas, las hormonas o proteínas de transporte. Ejemplos de proteínas globulares son la insulina, la ribonucleasa y la hemoglobina.

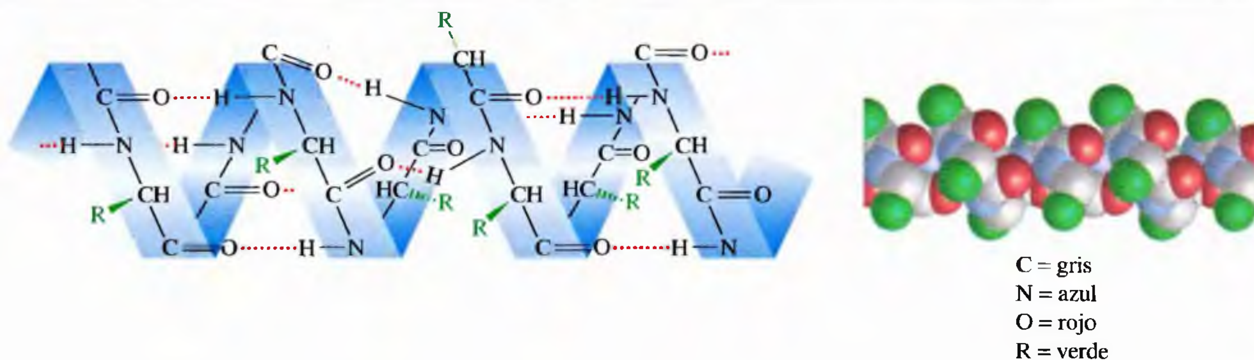
24.13 Niveles de la estructura de las proteínas

24.13A Estructura primaria

Hasta ahora, se ha hablado de la *estructura primaria* de las proteínas. La **estructura primaria** indica la conectividad covalente que existe entre los átomos, grupos de átomos y residuos de aminoácidos que existen en la molécula. Esta definición incluye la secuencia de aminoácidos, junto a cualquier puente disulfuro que pueda existir en la molécula proteica. Muchas de las propiedades de las proteínas derivan, directa o indirectamente, de la estructura primaria. Cualquier pliegue, enlace de hidrógeno o actividad catalítica depende de la estructura primaria.

24.13B Estructura secundaria

Las cadenas peptídicas tienden a adoptar ciertos ordenamientos moleculares debido a interacciones de enlaces de hidrógeno. En particular, los átomos de oxígeno del grupo carbonilo forman enlaces de hidrógeno con los hidrógenos del grupo amida (N—H). Existen, en general, dos ordenamientos moleculares de las proteínas gracias a los enlaces de hidrógeno: la **hélice α** y la **lámina plegada**. Cada uno de estos dos tipos de ordenamientos moleculares debidos a los enlaces de hidrógeno, en el caso de que se produzcan, se conocen como **estructura secundaria** de la proteína.



▲ **Figura 24.15**
Ordenamiento α-helicoidal. Cada grupo carbonilo peptídico se une mediante un enlace de hidrógeno a un hidrógeno del grupo N—H de la siguiente vuelta de la hélice. Las cadenas laterales se simbolizan por esferas verdes en el modelo molecular de la figura.

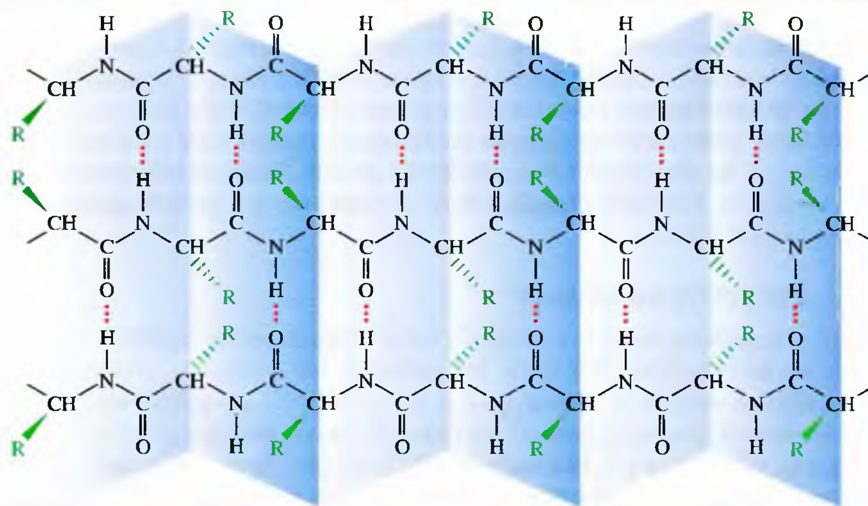


La tela de araña está formada principalmente por fibroína, proteína que tiene una estructura secundaria de lámina plegada. La disposición en lámina plegada permite que haya múltiples enlaces de hidrógeno entre las moléculas, lo que le confiere una gran resistencia mecánica.

Si la molécula se enrolla de forma helicoidal, cada oxígeno del grupo carbonilo se puede unir mediante un enlace de hidrógeno al hidrógeno del grupo N—H de la siguiente vuelta de la hélice. Muchas proteínas se enrollan formando una hélice α (hélice que se asemeja a un tornillo que gira a la derecha, en el sentido de las agujas del reloj) con las cadenas laterales colocadas en la parte exterior de la hélice. Por ejemplo, la proteína fibrosa α-queratina se dispone en una estructura de hélice α y la mayoría de las proteínas globulares contienen segmentos de hélice α. En la Figura 24.15 se representa una disposición en hélice α.

Los segmentos de péptido también pueden formar ordenamientos de enlaces de hidrógeno, alineándose unos al lado de los otros. En estos ordenamientos, cada grupo carbonilo de una de las cadenas forma un enlace de hidrógeno con el hidrógeno del grupo N—H de la cadena adyacente. Este ordenamiento puede hacer que se alineen muchas moléculas de péptidos unas al lado de las otras, dando lugar a una *lámina* bidimensional. Los ángulos de enlace entre las unidades de aminoácidos son los que resultan del *plegamiento* (crecimiento) de la lámina con las cadenas laterales de aminoácidos dispuestas hacia lados alternos de la lámina. La fibroína de la seda, proteína principal de las sedas de los insectos y arácnidos, tienen una estructura secundaria de lámina plegada. En la Figura 24.16 se representa la estructura de lámina plegada.

Una proteína puede tener o no la misma estructura secundaria a lo largo de toda la cadena. Algunas partes se pueden encontrar enrolladas en forma de hélices α, mientras



▶ **Figura 24.16**
Reordenamiento de lámina plegada. Cada grupo carbonilo peptídico está unido mediante enlace de hidrógeno al hidrógeno del grupo N—H de una cadena peptídica adyacente.



▲ **Figura 24.17**
En la estructura terciaria de una proteína globular típica se mezclan segmentos de hélice α con segmentos de enrollamiento al azar en los puntos donde se dobla la hélice.

que otras pueden estar alineadas formando una lámina plegada. Algunas partes de la cadena puede que no tengan estructura secundaria y a esta parte de la cadena no estructurada se la denomina **enrollamiento al azar**. La mayoría de las proteínas globulares, por ejemplo, contienen segmentos de hélice α o láminas plegadas separadas por ondulaciones de enrollamientos al azar, permitiendo que la molécula adquiera su forma globular.

24.13C Estructura terciaria

La **estructura terciaria** de una proteína es su conformación tridimensional completa. Se ha de recordar que la estructura secundaria es una estructura local o parcial. Partes de la proteína pueden tener una estructura α-helicoidal, mientras que otras partes pueden tener estructura de lámina plegada y otras partes pueden tener enrollamientos al azar. La estructura terciaria incluye todas las estructuras secundarias, y todos los enrollamientos y pliegues que haya en medio. En la Figura 24.17 se representa la estructura terciaria de una proteína globular típica.

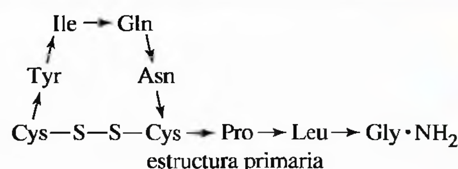
El enrollamiento de un enzima puede producir efectos catalíticos importantes. Las cadenas laterales polares, *hidrofílicas* (con afinidad por el agua), están orientadas hacia la parte externa del glóbulo. Los grupos no polares, *hidrofóbicos* (repelentes del agua), están dispuestos hacia el interior. El enrollamiento en la conformación apropiada permite que una región determinada del enzima, denominada **sitio activo**, se una al sustrato y catalice la reacción. Una reacción que transcurre en el sitio activo, en el interior de un enzima, se puede producir en condiciones no polares, prácticamente anhidras, ¡mientras que el sistema completo está disuelto en agua!

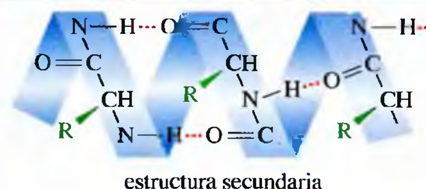


Las estructuras terciarias de las proteínas se determinan mediante cristalografía de rayos-X. Se bombardea un cristal de la proteína con rayos X, cuyas longitudes de onda son adecuadas para ser difractadas por los espaciadores atómicos regulares del cristal. A continuación, un computador determina las localizaciones de los átomos del cristal.

24.13D Estructura cuaternaria

La **estructura cuaternaria** se refiere a la asociación de dos o más cadenas de péptidos de la proteína completa; por ejemplo, la hemoglobina, transportadora de oxígeno en la sangre de los mamíferos, está formada por cuatro cadenas peptídicas unidas para formar una proteína globular. En la Figura 24.18 se resumen los cuatro niveles de la estructura de la proteína.









▶ Figura 24.18
Comparación esquemática de los niveles de estructuras de las proteínas. La estructura primaria es la estructura enlazada covalentemente, incluyendo la secuencia de aminoácidos y los puentes disulfuro. La estructura secundaria incluye las áreas de hélices α, láminas plegadas o enrollamientos al azar. En la estructura terciaria se incluye la conformación total de la molécula. En la estructura cuaternaria se incluye la asociación de dos o más cadenas peptídicas de la proteína activa.

24.14 Desnaturalización de las proteínas

Para que una proteína sea biológicamente activa ha de tener la estructura correcta en todos los niveles. La secuencia de aminoácidos ha de ser correcta, con los puentes disulfuro apropiados para enlazar las cadenas mediante residuos de cistina. También son importantes las estructuras secundarias y terciarias. La proteína se ha de plegar en su conformación natural, con las áreas apropiadas de hélice α y lámina plegada. Para un enzima, el sitio activo ha de tener la conformación adecuada, con los grupos funcionales de las cadenas laterales necesarios en las posiciones correctas. Las proteínas conjugadas han de tener los grupos prostéticos adecuados y las proteínas de cadenas múltiples han de tener la combinación de péptidos individuales adecuada.

Con excepción de la estructura primaria que viene definida por una conectividad covalente, todos los otros niveles estructurales se mantienen por solvatación débil y por enlaces de hidrógeno o por interacciones de van der Waals. Pequeños cambios en el ambiente que rodea las proteínas pueden producir un cambio conformacional o químico, originando su **desnaturalización**, esto es, la modificación de la estructura normal y pérdida de la actividad biológica. Hay muchos factores que pueden producir la desnaturalización, pero los más comunes son el calor y el pH.

24.14A Desnaturalización reversible e irreversible



Desnaturalización irreversible de la albúmina de huevo. La clara de huevo deja de ser transparente y se solidifica cuando se calienta.

El calentamiento de la clara de huevo es un ejemplo de la desnaturalización de una proteína por calentamiento. La clara de huevo contiene proteínas globulares solubles denominadas *albúminas*. Cuando la clara de huevo se calienta, las albúminas se despliegan y coagulan, dando lugar a una masa sólida blanca característica. Las diferentes proteínas tienen distinta capacidad para resistir el efecto desnaturalizante del calor. La albúmina del huevo es bastante sensible al calor, pero las bacterias que viven en los manantiales de agua caliente han desarrollado proteínas que conservan su actividad en agua hirviendo.

Cuando se somete una proteína a un pH ácido, algunos de los grupos carboxilo de las cadenas laterales se protonan y pierden su carga iónica, produciéndose cambios conformacionales que dan lugar a la desnaturalización. En una solución básica, los grupos amino se desprotonan y, de forma similar, pierden su carga iónica, dando lugar también a cambios conformacionales y a la desnaturalización.

La leche se vuelve agria debido a la conversión bacteriana de los carbohidratos en ácido láctico. Cuando el pH es muy ácido, las proteínas solubles de la leche se desnaturalizan y precipitan. A este proceso se le denomina *coagulación*. Algunas proteínas son más resistentes a las condiciones ácidas y básicas que otras; por ejemplo, la mayoría de los

enzimas digestivos como la amilasa y la tripsina siguen siendo activos en condiciones ácidas en el estómago, incluso a un pH de alrededor de 1.

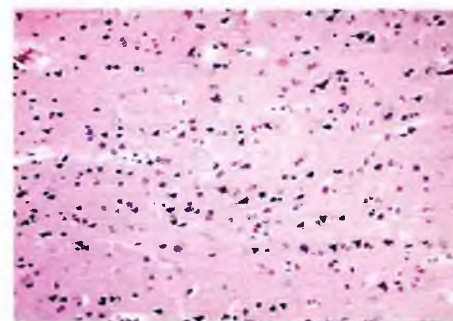
En muchos casos, la desnaturalización es irreversible. Tal es el caso de la clara de huevo: al calentarla coagula, pero si se enfría no recobra su estructura inicial. La leche, cuando se ha cortado, no vuelve a su estado inicial si se neutraliza. Sin embargo, la desnaturalización también puede ser reversible si a la proteína sólo se la ha sometido a una desnaturalización suave. Por ejemplo, una proteína puede separarse de la solución mediante una alta concentración salina, que la desnaturaliza y hace que la proteína precipite. Cuando se redisuelve la proteína precipitada en una solución con una concentración de sal menor, generalmente la proteína recupera su actividad y su conformación natural.

24.14B Enfermedades producidas por priones

Antes de 1980, la gente pensaba que todas las enfermedades infecciosas eran producidas por microbios de cualquier tipo. Se tenía conocimiento de las enfermedades producidas por virus, bacterias, protozoos y hongos. Sin embargo, había algunas enfermedades extrañas en las que no se había aislado ni se habían hecho cultivos del agente patógeno. Así, en la *Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob* (ECJ) en los seres humanos, en el *scrapie* o «tembladera del cordero» en las ovejas o bien en la *encefalopatía transmisible* en los visones (ETM) se producía una pérdida lenta y gradual de la función cerebral e incluso la muerte. Todos los cerebros de los enfermos mostraban placas inusuales de proteínas amiloides rodeadas de tejido esponjoso.

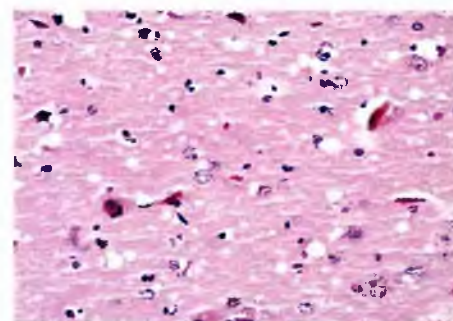
Los científicos que estudiaban estas enfermedades pensaron que había un agente infeccioso implicado (no relacionado con causas genéticas o medioambientales), ya que sabían que, por ejemplo, el ETM se podía propagar alimentando a animales sanos con los restos triturados de los animales enfermos. También se ha estudiado el *kuru*, enfermedad parecida a la ECJ extendida en las tribus donde los miembros de las familias muestran su respeto a los muertos comiéndose sus cerebros. Estas enfermedades generalmente se atribuían a «virus lentos» que todavía no se habían aislado.

En la década de 1980, el neurólogo Stanley B. Prusiner (de la Universidad de California en San Francisco) preparó un homogeneizado de cerebros de ovejas infectadas con *scrapie* y separó sistemáticamente todos los fragmentos celulares, bacterias y virus, encontrando que el material sobrante seguía siendo infeccioso. Separó las proteínas y encontró una fracción de proteínas que era infecciosa. Sugirió que el *scrapie* (y presumiblemente otras enfermedades similares) era causado por un agente infeccioso proteínico al que denominó **proteína prión**. Esta conclusión contradecía el principio establecido de que las enfermedades contagiosas requerían un patógeno viviente. Muchos científicos escépticos repitieron el trabajo de Pruniser con la esperanza de encontrar contaminantes virales en las fracciones infecciosas pero, finalmente, la mayoría de ellos llegaron a la misma conclusión. En 1998, Pruniser recibió el premio Nobel en medicina por este trabajo.



Microfotografía de un tejido de cerebro humano normal. Los núcleos de las neuronas aparecen como puntos oscuros.

A partir del trabajo de Pruniser, a las enfermedades producidas por priones se las ha dado mayor importancia debido a que pueden afectar a los seres humanos. A principios de 1996, algunas vacas del Reino Unido desarrollaron la «enfermedad de las vacas locas», que afectaba también a otros animales como las ovejas. Esta enfermedad producía en los animales movimientos ondulatorios de la cabeza, caídas y, eventualmente, la muerte. Esta enfermedad, denominada *encefalopatía espongiforme bovina*, o EEB, probablemente se transmitió debido a que el ganado que se alimentaba con piensos contenían, como fuente de proteínas, restos triturados de ovejas infectadas por *scrapie*. El aspecto más preocupante del brote de EEB era que las personas pudieran contraer una peligrosa enfermedad, denominada *nueva variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob* (vECJ) si se alimentaban con la carne infectada. Desde entonces, una enfermedad similar, denominada *enfermedad debilitante crónica*, o EDC, se ha encontrado en los ciervos y alces salvajes de las Montañas Rocosas (EE.UU.). Todas estas enfermedades, presumiblemente, producidas por priones se clasifican como *encefalopatías espongiformes transmisibles*, o EETs.



Tejido del cerebro de un paciente infectado con vECJ. Se puede observar la formación de espacios vacuolares (en blanco) y de placas de proteína prión (formas oscuras, irregulares) (aumentos 200X).

La teoría ampliamente más aceptada de las enfermedades producidas por priones sugiere que la proteína prión infecciosa tiene la misma estructura primaria que una proteína normal encontrada en las células nerviosas, pero difiere en su estructura terciaria. De hecho, es una versión desnaturalizada, desdoblada, de una proteína normal que polimeriza para formar las placas de proteínas amiloides que se ven en los cerebros de los animales infectados. Cuando los animales ingieren comida infectada, la proteína polimerizada no sufre el proceso de

digestión y como simplemente es una versión desdoblada de una proteína normal, el prión infeccioso no induce al sistema inmunitario del huésped para que ataque el agente patógeno.

Cuando un prión anormal interacciona con una proteína prión normal de las membranas de las células nerviosas, la proteína anormal de alguna manera induce a las moléculas normales para que cambien su forma (estructura terciaria). Ésta es la parte del proceso que menos se conoce. Estas nuevas moléculas de proteínas desdobladas inducen, posteriormente, a que más moléculas cambien de forma. La proteína anormal polimerizada no se puede romper mediante los enzimas proteasas normales, por lo que se desarrollan en el cerebro, y producen las placas y el tejido esponjoso que se asocia con las EETs.

Antes se pensaba que una proteína con la estructura primaria correcta, colocada en la solución fisiológica adecuada, de forma natural se plegaría y adoptaría la estructura terciaria correcta, y permanecería de esa forma; era un error. Ahora se sabe que el plegamiento de una proteína es un proceso controlado cuidadosamente en el que los enzimas y las *proteínas acompañantes* promueven el plegamiento correcto a medida que la proteína se va sintetizando. Las enfermedades producidas por priones hacen pensar que hay muchos factores que hacen que las proteínas se plieguen en conformaciones naturales o no naturales, y que el plegamiento de la proteína puede tener efectos importantes en sus propiedades biológicas dentro de un organismo.

Glosario del Capítulo 24

Aminoácido Literalmente, cualquier molécula que contiene un grupo amino (—NH_2) y un grupo carboxilo (—COOH). El término generalmente hace referencia a un **α-aminoácido**, con el grupo amino enlazado al átomo de carbono más próximo al grupo carboxilo. (p. 1115)

Aminoácidos esenciales Aminoácidos estándar que no han sido biosintetizados por los seres humanos y han de ser suministrados con la dieta. (p. 1118)

Aminoácidos estándar Los veinte α-aminoácidos que se encuentran en prácticamente todas las proteínas naturales. (p. 1116)

Análisis de residuos terminales Secuenciación de un péptido mediante la eliminación e identificación del residuo en el extremo N-terminal o en el C-terminal. (p. 1138)

C-terminal (extremo C-terminal) Extremo de la cadena peptídica con un grupo carbonilo libre o derivado. Cuando se representa el péptido, generalmente el extremo C-terminal se representa a la derecha. El grupo amino del aminoácido que contiene el C-terminal lo une con el resto del péptido. (p. 1133)

Degradación de Edman Método para eliminar e identificar el aminoácido del extremo N-terminal de un péptido sin destruir el resto de la cadena peptídica. Se trata el péptido con fenilisotiohidantoína, seguido de una hidrólisis ácida suave para transformar el aminoácido del extremo N-terminal en su derivado de feniltiohidantoína. La degradación de Edman se puede utilizar de forma sucesiva para determinar la secuencia de muchos residuos comenzando por el N-terminal. (p. 1138)

Desnaturalización Alteración no natural de la conformación o estado iónico de la proteína. La desnaturalización generalmente da lugar a la precipitación de la proteína y a la pérdida de su actividad biológica. La desnaturalización puede ser reversible, como en la precipitación salina de una proteína, o irreversible, como cuando se calienta la clara de huevo. (p. 1154)

Electroforesis Procedimiento para separar moléculas cargadas debido a su migración en un campo eléctrico fuerte. La dirección y la velocidad de migración dependen en gran medida de la carga media de las moléculas. (p. 1122)

Enlaces peptídicos Uniones amido entre aminoácidos. (p. 1133)

Enrollamiento al azar Tipo de estructura secundaria de una proteína donde la cadena no está enrollada en forma de hélice ni alineada en una lámina plegada. En las proteínas globulares, las vueltas que pliegan la molécula para que adquiera su forma globular generalmente son segmentos de enrollamientos al azar. (p. 11513)

Enzima Catalizador biológico que contiene una proteína. Muchos enzimas también contienen *grupos prostéticos*, constituyentes no proteínicos que son esenciales para la actividad catalítica del enzima. (p. 1151)

Estructura cuaternaria Asociación de dos o más cadenas peptídicas en una proteína compuesta. (p. 1153)

Estructura primaria Conectividad covalente de una proteína. Secuencia de aminoácidos junto con los puentes disulfuro. (p. 1151)

Estructura secundaria Disposición u ordenamiento molecular debido a los enlaces de hidrógeno locales de una proteína. La estructura secundaria generalmente es del tipo: hélice α, lámina plegada o enrollamiento al azar. (p. 1151)

Estructura terciaria Conformación tridimensional completa de una proteína. (p. 1153)

Grupo prostético Parte no proteínica de una proteína conjugada. Ejemplos de grupos protéticos son los azúcares, lípidos, ácidos nucleicos y complejos metálicos. (p. 1153)

Hélice α Conformación helicoidal de un péptido en la que los grupos carbonilo de una vuelta de la hélice están enlazados mediante enlaces de hidrógeno a los hidrógenos del grupo N—H de la siguiente vuelta. Estos enlaces de hidrógeno adicionales hacen que esta disposición helicoidal sea bastante estable. (p. 1151)

Hidrogenólisis Ruptura de un enlace por la adición de hidrógeno; por ejemplo, la hidrogenólisis catalítica rompe los ésteres de bencilo. (p. 1130)

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-CH_2-C_6H_5 \xrightarrow{H_2,\ Pd} R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-H + H-CH_2-C_6H_5$$

éster de bencilo — ácido — tolueno

Ión dipolar (zwitterión) Estructura con una carga total de cero, pero que tiene un sustituyente cargado positivamente y un sustituyente cargado negativamente. La mayoría de los aminoácidos se encuentran en formas iónicas dipolares. (p. 1119)

L-aminoácido Aminoácido que tiene una configuración estereoquímica similar a la del L-(−)-gliceraldehído. La mayoría de los aminoácidos naturales tienen configuración L. (p. 1115)

Lámina plegada Conformación de un péptido en dos dimensiones con las cadenas peptídicas alineadas unas al lado de las otras. Los grupos carbonilo de cada cadena peptídica se unen mediante enlaces de hidrógeno a los hidrógenos del grupo N—H de la cadena adyacente y las cadenas laterales se disponen en lados alternativos de la lámina. (p. 1151)

Método de Sanger Método para determinar el aminoácido del extremo N-terminal de un péptido. Se trata el péptido con 2,4-dinitrofluorobenceno (reactivo de Sanger) y, a continuación, se hidroliza por completo. El aminoácido derivado es fácil de identificar, pero el resto del péptido se destruye en la hidrólisis. (p. 1140)

N-terminal (extremo N-terminal) Extremo de la cadena peptídica con un grupo amino libre o derivado. Según el convenio elegido para representar el péptido, el extremo N-terminal generalmente se encuentra a la izquierda. El grupo carboxilo del aminoácido con el extremo N-terminal lo une al resto del péptido. (p. 1133)

Oligopéptido Pequeño polipéptido que contiene entre cuatro y diez residuos de aminoácidos. (p. 1133)

Péptido Cualquier polímero de aminoácidos que se unen mediante enlaces amido entre el grupo amino de cada aminoácido y el grupo carboxilo del aminoácido vecino. Los términos *dipéptido*, *tripéptido*, etc., se suelen utilizar para especificar el número de aminoácidos del péptido. (p. 1133)

Polipéptido Péptido que contiene muchos residuos de aminoácidos. A pesar de que las proteínas son polipéptidos, el término *polipéptido* se suele utilizar con moléculas de masas moleculares más bajas que las de las proteínas. (p. 1133)

Proteína Biopolímero de aminoácidos. Las proteínas son polipéptidos de masas moleculares superiores a 6 000 uma. (p. 1133)

Proteína conjugada Proteína que contiene un grupo prostético no proteico como un azúcar, ácido nucleico, lípido o ión metálico. (p. 1151)

Proteína prión Agente infeccioso proteínico que se cree que promueve el desplegamiento y la polimerización de las moléculas proteínicas normales, dando lugar a placas amiloides y a la destrucción del tejido nervioso. (p. 1155)

Proteínas completas Proteínas que proporcionan todos los aminoácidos esenciales, prácticamente en la proporción adecuada para la nutrición humana. Ejemplos de este tipo de proteínas se encuentran en la carne, el pescado, la leche y los huevos. **Las proteínas incompletas** son deficientes en uno o más de los aminoácidos esenciales. La mayoría de las proteínas que contienen las plantas son incompletas. (p. 1118)

Proteínas fibrosas Tipo de proteínas que son alargadas, fuertes, en forma de cuerda y generalmente insolubles en agua. (p. 1151)

Proteínas globulares Tipo de proteínas que tienen una forma relativamente esférica. Las proteínas globulares generalmente tienen masas moleculares más pequeñas y son más solubles en agua que las proteínas fibrosas. (p. 1151)

Proteínas simples Proteínas que sólo están formadas por aminoácidos (no tienen grupos prostéticos). (p. 1151)

Punto isoeléctrico (pH isoeléctrico) pH en el que un aminoácido (o proteína) no se mueve en la electroforesis. Para este valor de pH, la carga media de las moléculas es cero, con la mayoría de las moléculas en su forma zwitteriónica. (p. 1121)

Residuo Unidad de aminoácido de un péptido. (p. 113)

Resolución enzimática Utilización de enzimas para separar enantiómeros. Por ejemplo, el enantiómero de un aminoácido se puede acilar y, a continuación, se trata con acilasa de riñón de cerdo. El enzima hidroliza el grupo acilo del L-aminoácido natural, pero no reacciona con el D-aminoácido. La mezcla resultante del L-aminoácido libre y del D-aminoácido acilado se separa fácilmente. (p. 1128)

Secuencia Como nombre, orden en el que los aminoácidos se unen cuando forman un péptido. Como verbo (secuenciación), determinación de la secuencia de un péptido. (p. 1138)

Síntesis biomimética Síntesis realizada en el laboratorio que se asemeja a una síntesis biológica (biosíntesis); por ejemplo, la síntesis de aminoácidos por aminación reductiva se asemeja a la biosíntesis del ácido glutámico. (p. 1123)
Síntesis de péptidos en fase sólida Método en el que el aminoácido del extremo C-terminal se une a un soporte sólido (cuentas de poliestireno) y el péptido se sintetiza en el sentido C $\rightarrow$ N mediante sucesivos acoplamientos de los aminoácidos protegidos. Cuando el péptido está completo, se separa del soporte sólido. (p. 1145)
Síntesis de péptidos en solución (síntesis clásica de péptidos) Cualquiera de los diversos métodos en los que los aminoácidos protegidos son acoplados en solución, en la secuencia correcta, dando lugar al péptido deseado. La mayoría de estos métodos se realizan en el sentido N $\rightarrow$ C. (p. 1142)
Síntesis de Strecker Síntesis de α-aminoácidos mediante la reacción de un aldehído con amoniaco e ión cianuro, seguida de hidrólisis del intermedio α-amino nitrilo. (p. 1126)
Sitio activo Región de un enzima que enlaza con el sustrato y cataliza la reacción. (p. 1153)
Transaminación Transferencia de un grupo amino de una molécula a otra. La transaminación es un método común de biosíntesis de aminoácidos. Con frecuencia se utiliza ácido glutámico como sustancia precursora del grupo amino. (p. 1123)
Unión disulfuro (puente disulfuro) Enlace entre dos residuos de cisteína que se forma mediante la oxidación suave de sus grupos tiol a disulfuro. (p. 1134)
Zwitterión (ión dipolar) Estructura con una carga total de cero pero que tiene un sustituyente cargado positivamente y un sustituyente cargado negativamente. La mayoría de los aminoácidos se encuentran en las formas zwitteriónicas. (p. 1119)

Pautas esenciales para resolver los problemas del Capítulo 24

1. Nombrar correctamente los aminoácidos y los péptidos, y representar las estructuras a partir de sus nombres.
2. Utilizar representaciones en perspectiva y proyecciones de Fischer para mostrar la estereoquímica de los D- y L-aminoácidos.
3. Explicar qué aminoácidos son ácidos, cuáles son básicos y cuáles neutros. Hacer uso del punto isoeléctrico para predecir si un aminoácido determinado estará cargado positivamente, negativamente o será neutro a un determinado pH.
4. Explicar cómo se podría utilizar cada una de las siguiente síntesis para obtener un determinado aminoácido:
   (1) Aminación reductiva.
   (2) HVZ seguido de amoniaco.
   (3) Síntesis malónica de Gabriel.
   (4) Síntesis de Strecker.
5. Predecir qué productos se obtendrán a partir de las siguientes reacciones de aminoácidos: esterificación, acilación, reacción con ninhidrina.
6. Utilizar la información que se deduce del análisis de los residuos terminales y la hidrólisis parcial para determinar la estructura de un péptido desconocido.
7. Explicar cómo utilizaría la síntesis de péptidos en solución o en fase sólida para obtener un determinado péptido. Utilizar los grupos protectores apropiados para prevenir acoplamientos no deseados.
8. Discutir e identificar los cuatro niveles de estructura de las proteínas (primario, secundario, terciario, cuaternario). Explicar cómo afecta la estructura de una proteína a sus propiedades y cómo cambia la estructura con la desnaturalización.

Problemas

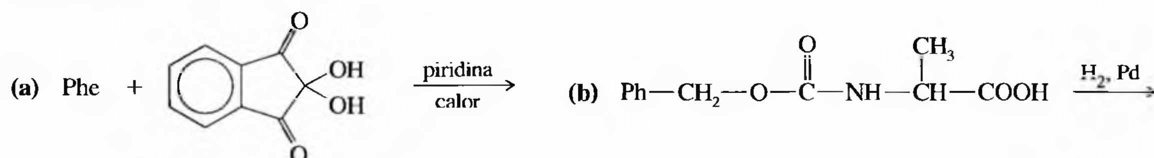
24.32 Defina cada uno de los siguientes términos y ponga un ejemplo.

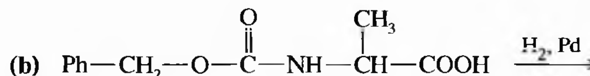
(a) α-aminoácido **(b)** proteína conjugada **(c)** proteína desnaturalizada **(d)** ión dipolar
(e) puente disulfuro **(f)** degradación de Edman **(g)** resolución enzimática **(h)** aminoácido esencial
(i) hidrogenólisis **(j)** punto isoeléctrico **(k)** L-aminoácido **(l)** péptido
(m) grupo prostético **(n)** estructura primaria **(o)** estructura secundaria **(p)** estructura terciaria
(q) estructura cuaternaria **(r)** síntesis de péptidos en fase sólida **(s)** síntesis de Strecker **(t)** zwitterión
(u) oligopéptido

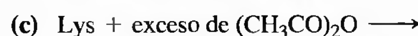
24.33 Represente la estructura completa del siguiente péptido:
Val-Gln-Met · NH_2

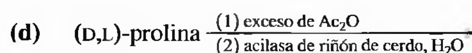


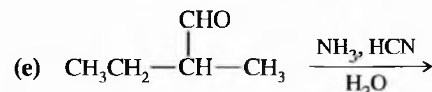
24.34 Prediga los productos de las siguientes reacciones:

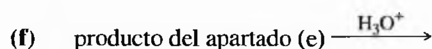




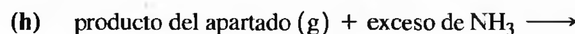




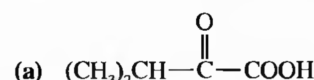


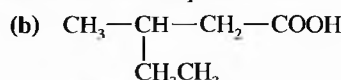




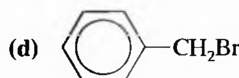


24.35 Explique cómo sintetizaría cualquiera de los aminoácidos estándar a partir de cada una de las siguientes sustancias de partida. Se puede utilizar cualquier reactivo adicional que sea necesario.









24.36 Explique cómo transformaría alanina en los derivados siguientes. En cada caso, represente la estructura del producto.

(a) alanina isopropil éster **(b)** *N*-benzoilalanina
(c) *N*-benciloxicarbonil alanina **(d)** *terc*-butiloxicarbonil alanina

26.37 Sugiera un método para la síntesis de un enantiómero D no natural de la alanina a partir del enantiómero L del ácido láctico, fácilmente disponible.



ácido láctico

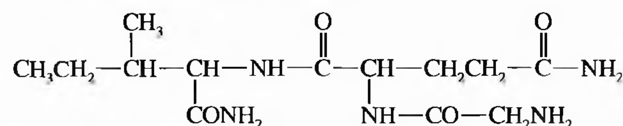
24.38 Explique cómo utilizaría la síntesis de Gabriel y malónica para la obtención de histidina. ¿Qué estereoquímica se espera que tenga este producto sintético?

24.39 Explique cómo utilizaría la síntesis Strecker para la obtención de triptófano. ¿Qué estereoquímica se espera que tenga este producto sintético?

24.40 Escriba las estructuras completas de los siguientes péptidos. Diga si cada uno de los péptidos es ácido, básico o neutro.

(a) metionil-treonina **(b)** treonil-metionina **(c)** arginil-leucil-lisina **(d)** Glu-Cys-Gln

24.41 La siguiente estructura está representada de forma convencional.

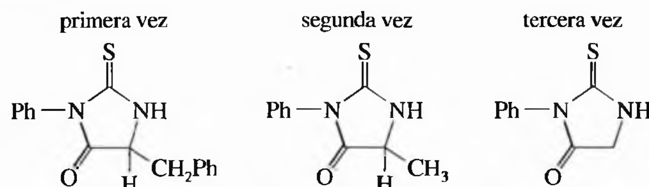


(a) Señale el extremo N-terminal y el C-terminal. **(b)** Señale los enlaces peptídicos.
(c) Identifique y señale los aminoácidos presentes. **(d)** Diga el nombre completo y el nombre abreviado.

24.42 La *aspartama* (Nutrasweet®) es un éster dipeptídico de sabor muy dulce. La hidrólisis completa de la aspartama da lugar a fenilalanina, ácido aspártico y metanol. La incubación suave con carboxipeptidasa no produce efecto en la aspartama. El tratamiento de la aspartama con isotiocianato de fenilo, seguido de hidrólisis suave, da lugar a la feniltiohidantoína del ácido aspártico. Proponga una estructura para la aspartama.

24.43 La determinación de la masa molecular de un péptido desconocido indicó que se trataba de un pentapéptido. Un análisis de los aminoácidos mostró que contenía los residuos siguientes: una Gly, dos Ala, una Met y una Phe.

El tratamiento del pentapéptido original con carboxipeptidasa dio lugar a la obtención de alanina como el primer aminoácido eliminado. El tratamiento secuencial del pentapéptido con fenilisotiocianato, seguido de hidrólisis suave, dio lugar a los siguientes derivados:

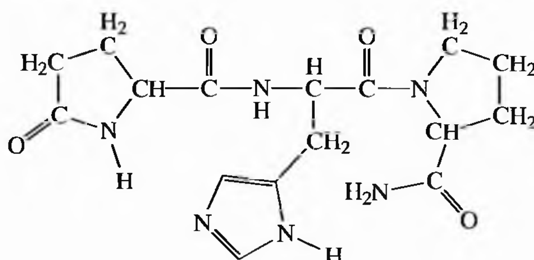


Proponga una estructura para el pentapéptido desconocido.

24.44 Represente los pasos y los intermedios de la síntesis de Ile-Leu-Phe,
(a) mediante el proceso en solución **(b)** mediante el proceso en fase sólida

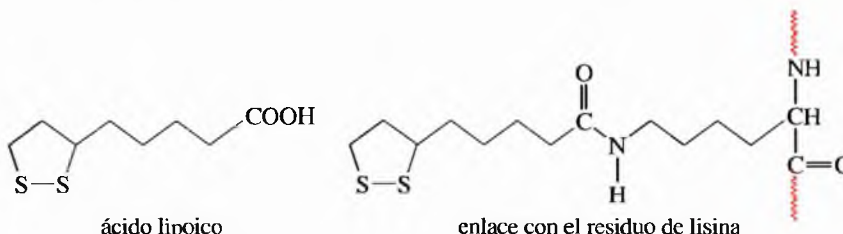
24.45 Utilizando las técnicas en solución clásicas, explique cómo sintetizaría Ala-Val y, a continuación, cómo lo combinaría con Ile-Leu-Phe para obtener Ile-Leu-Phe-Ala-Val.

24.46 Los péptidos con frecuencia tienen otros grupos funcionales distintos de los grupos amino en el extremo N-terminal y diferentes de los grupos carboxilo en el C-terminal.
(a) Un tetrapéptido se hidroliza calentándolo con 6 M HCl y en el hidrolizado se encuentra que hay Ala, Phe, Val y Glu. Cuando se neutraliza el hidrolizado, se detecta olor a amoniaco. Explique dónde se podría haber incorporado este amoniaco en el péptido original.
(b) El tripéptido del *factor liberalizador de la hormona tirotrópina* (FLT) tiene como nombre completo piroglutamilhistidilprolinamida. A continuación se representa su estructura. Diga los grupos funcionales que hay en el extremo N-terminal y en el C-terminal.

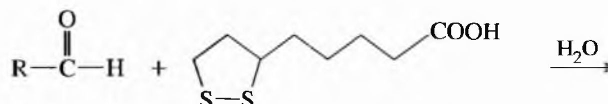


(c) En la hidrólisis ácida, un pentapéptido desconocido da lugar a glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina. No se detecta olor a amoniaco cuando se neutraliza el hidrolizado. La reacción con isotiocianato de fenilo, seguida de una hidrólisis suave, *no* da lugar a un derivado de feniltiohidantoína. La incubación con carboxipeptidasa no produce ningún efecto. Explique estos resultados.

***24.47** El ácido lipoico con frecuencia se encuentra cerca de los sitios activos de los enzimas, enlazado generalmente al péptido mediante una unión amido larga y flexible con un residuo de lisina.



(a) ¿El ácido lipoico es un agente oxidante suave o un agente reductor suave?
(b) Explique cómo podría reaccionar el ácido lipoico con dos residuos Cys para formar un puente disulfuro.
(c) Represente una ecuación ajustada para la oxidación o reducción hipotética, según lo que se predijo en el apartado (a), de un aldehído por el ácido lipoico.



24.48 La histidina es un residuo catalítico importante que se encuentra en los sitios activos de muchos enzimas. En muchos casos, la histidina elimina protones o los transfiere de una posición a otra.
(a) Indique qué átomo de nitrógeno del heterociclo de histidina es básico y cuál no.
(b) Utilice las formas de resonancia para explicar por qué la forma protonada de la histidina es un catión particularmente estable.
(c) Represente la estructura que se forma cuando la histidina acepta un protón en el nitrógeno básico del heterociclo y, a continuación, se desprotona en el otro nitrógeno heterocíclico. Explique cómo podría funcionar la histidina como un conducto para transferir protones entre los sitios entre un enzima y su sustrato.

24.49 El metabolismo de arginina produce urea y el aminoácido extraño, la *ornitina*. La ornitina tiene un punto isoeléctrico próximo a 10. Proponga una estructura para la ornitina.

24.50 El glutatión (GSH) es un tripéptido que se utiliza como agente reductor suave para destoxificar los peróxidos y mantener los residuos de cisteína de la hemoglobina y de otras proteínas de las células de sangre roja en el estado reducido. La hidrólisis completa del glutatión da lugar a Gly, Glu y Cys. El tratamiento del glutatión con carboxipeptidasa da lugar a glicina como el primer aminoácido liberado. El tratamiento del glutatión con isotiocianato de fenilo da lugar a la feniltiohidantoína del ácido glutámico.

(a) Proponga una estructura para el glutatión coherente con esta información.
(b) La oxidación del glutatión da lugar al disulfuro de glutatión (GSSG). Proponga una estructura para el disulfuro del glutatión y escriba una ecuación ajustada para la reacción del glutatión con peróxido de hidrógeno.

24.51 La hidrólisis completa de un decapéptido básico desconocido da lugar a Gly, Ala, Leu, Ile, Phe, Tyr, Glu, Arg, Lys y Ser. El análisis de los residuos terminales indica que el del N-terminal es Ala y el del C-terminal, Ile. La incubación del decapéptido con quimotripsina da lugar a dos dipéptidos, **A** y **B**, y a un tetrapéptido, **C**. El análisis de los aminoácidos indica que el péptido **A** contiene Gly, Glu, Tyr y NH_3; el péptido **B** contiene Ala, Phe y Lys, y el péptido **C** contiene Leu, Ile, Ser y Arg. El análisis de los residuos terminales da los siguientes resultados:

	N terminal	*C terminal*
A	Glu	Tyr
B	Ala	Phe
C	Arg	Ile

La incubación del decapéptido con tripsina da lugar a un dipéptido **D**, un pentapéptido **E** y un tripéptido **F**. El análisis de los residuos terminales de **F** indica que el N-terminal es de Ser y el C-terminal de Ile. Proponga una estructura para el decapéptido y para todos los fragmentos, desde **A** hasta **F**.

CAPÍTULO 25

Lípidos



25.1 Introducción

¿Qué tienen todos los siguientes acontecimientos en común? Se descalifica a un atleta en los Juegos Olímpicos por consumir esteroides anabolizantes ilegales. Se cubre una barra de pan con manteca para evitar que el pan se reblandezca. Un enfermo acude al cirujano para que le extirpe la vesícula biliar repleta de cálculos de colesterol. Se encera un coche nuevo con cera de carnauba. Una persona toma una prostaglandina para que su presión arterial disminuya. Un artista utiliza esencia de trementina (aguarrás) para limpiar sus brochas después de pintar los brillantes colores de otoño.

En todas estas acciones se utilizan, se eliminan o se manipulan lípidos. Los esteroides, prostaglandinas, grasas, aceites, ceras, terpenos e incluso los coloreados carotenos de las hojas de otoño son lípidos. En este texto de química orgánica, los compuestos generalmente se clasifican de acuerdo con sus grupos funcionales; sin embargo, los lípidos se clasifican según su solubilidad: los **lípidos** son sustancias que se pueden extraer de células y tejidos mediante disolventes orgánicos no polares.

Los lípidos incluyen muchos tipos de compuestos que contienen una amplia variedad de grupos funcionales. Se puede preparar fácilmente una solución de lípidos triturando una chuleta en un mezclador y, a continuación, extrayendo el triturado con cloroformo o dietil éter. La solución de lípidos resultante contendría una gran cantidad de compuestos, muchos de ellos con estructuras complejas. Para facilitar el estudio de los lípidos, los químicos los han dividido en dos clases: lípidos complejos y lípidos simples.

Los **lípidos complejos** son aquellos que son fáciles de hidrolizar a constituyentes más simples. La mayor parte de los lípidos complejos son ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga denominados *ácidos grasos*. Los dos principales grupos de los ésteres de ácidos grasos son las *ceras* y los *glicéridos*. Las ceras son ésteres de alcoholes de cadena larga y los glicéridos son ésteres de la glicerina.

Los **lípidos simples** son aquellos que no se hidrolizan fácilmente en disolución acuosa ácida o básica. Este término con frecuencia parece inapropiado, ya que muchos lípidos denominados «simples» son moléculas estructuralmente bastante complejas. Se considerarán tres importantes grupos dentro de los lípidos simples: esteroides, prostaglandinas y terpenos. En la Figura 25.1 se representan algunos ejemplos de lípidos complejos y simples.

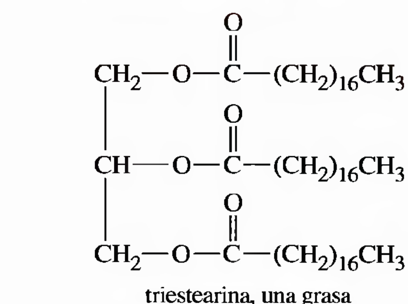
25.2 Ceras

Las **ceras** son ésteres de ácidos grasos de cadena larga con alcoholes de cadena larga. Son muy abundantes en la naturaleza y tienen una gran variedad de funciones en las plantas y en los animales. El *espermaceti* (Figura 25.1) se encuentra en la cabeza de las ballenas y probablemente ayuda a regular su flotabilidad cuando se sumergen en las profundidades del océano. También parece que sirve para ampliar los sonidos de alta frecuencia que emiten estos cetáceos para la localización de sus presas. La *cera de abejas* es una mezcla de ceras, hidrocarburos y alcoholes que las abejas utilizan para construir los panales. La *cera de carnauba* es una mezcla de ceras de masas moleculares altas. La planta de carnauba[1] segrega este material céreo para revestir las hojas y prevenir la pérdida excesiva de agua

[1] *Nota de los traductores:* el nombre científico es *Copernica cerifera.* Especie de palmera que se desarrolla en la zona tropical de Sudamérica.

Ejemplos de lípidos complejos

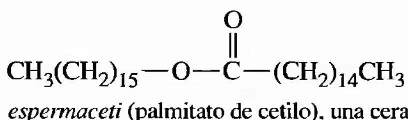
Ejemplos de lípidos simples



triestearina, una grasa



colesterol, un esteroide



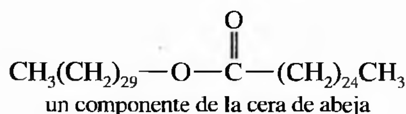
espermaceti (palmitato de cetilo), una cera



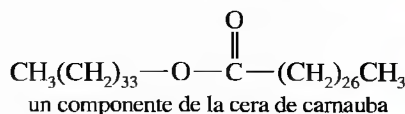
α-pineno, un terpeno

◀ **Figura 25.1**
Lípidos complejos que contienen grupos funcionales éster que se pueden hidrolizar a ácidos y alcoholes. Los lípidos simples no se hidrolizan con facilidad.

por evaporación. Las ceras también se encuentran en los revestimientos protectores de los exoesqueletos de los insectos, en la piel de los mamíferos y en las plumas de las aves. En contraste con estas ceras, la «cera de parafina» que se utiliza para sellar las conservas no es una cera, sino que es una mezcla de alcanos de masas moleculares altas.



un componente de la cera de abeja



un componente de la cera de carnauba



Las hojas de las plantas con frecuencia tienen un revestimiento de cera para prevenir la excesiva pérdida de agua.

Durante muchos años, las ceras naturales se utilizaban para la elaboración de cosméticos, adhesivos, barnices y materiales resistentes al agua. Ahora, los materiales sintéticos han sustituido a las ceras naturales en la mayoría de sus usos.

25.3 Triglicéridos

Los **glicéridos** son ésteres de ácidos grasos simples del triol conocido como *glicerina*. Los glicéridos más comunes son los **triglicéridos (triacilglicerina)**, en los que los tres grupos —OH de la glicerina han sido esterificados por ácidos grasos. Por ejemplo, la triestearina (Figura 25.1) es un componente de la grasa de ternera en la que los tres grupos —OH de la glicerina han sido esterificados por ácido esteárico, $CH_3(CH_2)_{16}COOH$.

A los triglicéridos generalmente se les denomina **grasas** si se encuentran en estado sólido a temperatura ambiente. La mayor parte de los triglicéridos derivados de los mamíferos son grasas, como la grasa de ternera o la manteca de cerdo. A pesar de que estas grasas son sólidas a temperatura ambiente, la temperatura del cuerpo de los animales hace que las grasas se encuentren en un estado fluido, permitiendo su distribución en el cuerpo. En las plantas y en los animales de sangre fría, los triglicéridos generalmente son aceites, como el aceite de maíz, de cacahuete o de pescado. Un pez requiere que sus lípidos fisiológicos sean aceites líquidos, en lugar de grasas sólidas, ya que si no sería muy difícil la distribución en su organismo, puesto que los triglicéridos estarían en estado sólido cuando el pez se encontrase en aguas muy frías.

Las grasas y los aceites generalmente se utilizan para almacenar energía a largo plazo en las plantas y los animales. Las grasas son un recurso más eficiente, para almacenar energía a largo plazo, que los carbohidratos, porque el metabolismo de un gramo de grasa libera alrededor de dos veces más de energía que un gramo de azúcar o de almidón. Un adulto con una media de 70 kg almacena alrededor de 1 000 kcal de energía disponible como glucógeno (0.2 kg), y alrededor de 140 000 kcal de energía a largo plazo en forma de grasa (15 kg): ¡suficiente para mantener sus necesidades metabólicas durante tres meses!

Los **ácidos grasos** de los triglicéridos comunes son ácidos carboxílicos lineales y largos, entre 12 y 20 átomos de carbono. La mayoría de los ácidos grasos contienen números pares de átomos de carbono, porque éstos se biosintetizan a partir de subunidades de acetilo

TABLA 25.1 Estructuras y puntos de fusión de algunos ácidos grasos

Nombre	Carbonos	Estructura	Punto de fusión (°C)
Ácidos saturados			
ácido láurico	12	COOH	44
ácido mirístico	14	COOH	59
ácido palmítico	16	COOH	64
ácido esteárico	18	COOH	70
ácido araquídico	20	COOH	76
Ácidos insaturados			
ácido oleico	18	COOH	4
ácido linoleico	18	COOH	−5
ácido linolénico	18	COOH	−11
ácido eleoesteárico	18	COOH	49
ácido araquidónico	20	COOH	−49

(AcetilCoA) (de dos carbonos). Alguno de los ácidos grasos comunes tienen cadenas de carbono saturadas, mientras que otros tienen uno o más enlaces dobles carbono-carbono. En la Tabla 25.1 se representan las estructuras de alguno de los ácidos grasos derivados de grasas y aceites.

PROBLEMA 25.1

La trimiristina, una grasa sólida que se encuentra en la nuez moscada, se hidroliza para dar lugar a un equivalente de glicerina y a tres equivalentes de ácido mirístico. Represente la estructura de la trimiristina.

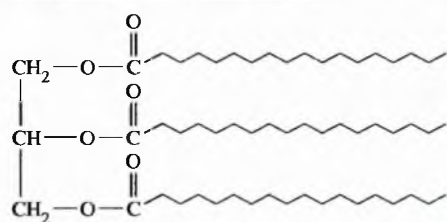
En la Tabla 25.1 se puede observar que los ácidos grasos saturados tienen unos puntos de fusión que aumentan gradualmente a medida que aumentan sus masas moleculares. Sin embargo, la presencia de un doble enlace en *cis* (configuración *Z*) hace que el punto de fusión disminuya. Se puede observar que el ácido saturado de 18 carbonos (ácido esteárico) tiene un punto de fusión de 70°C, mientras que el ácido de 18 carbonos con un doble enlace *cis* (ácido oleico) tiene un punto de fusión de 4°C. Esta disminución del punto de fusión en los ácidos insaturados se debe a un «doblamiento» de la cadena al nivel del doble enlace (Figura 25.2). Las moléculas dobladas de esta manera no se pueden empaquetar tan juntas, en el estado sólido, como las cadenas en zigzag de un ácido saturado.

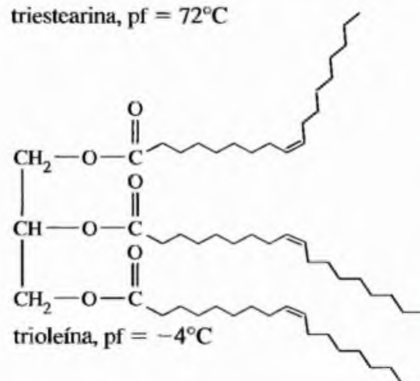


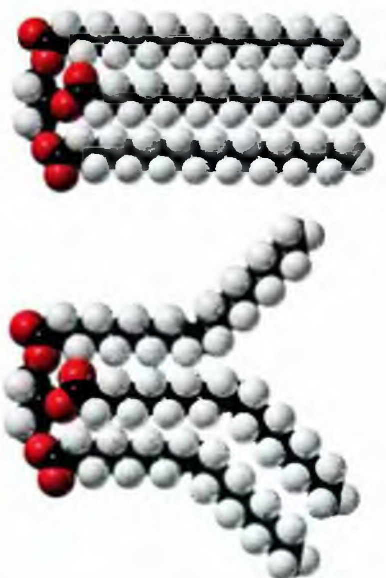
ácido esteárico, pf = 70°C

ácido oleico, pf = 4°C

▲ Figura 25.2
El doble enlace *cis* del ácido oleico hace que disminuya el punto de fusión en 66°C.







◀ **Figura 25.3**
Los triglicéridos insaturados tienen puntos de fusión más bajos debido a que sus ácidos grasos insaturados no se pueden empaquetar tan bien en un retículo sólido.

Un segundo doble enlace vuelve a disminuir el punto de fusión (ácido linoleico, pf = −5°C), lo mismo que un tercer doble enlace (ácido linolénico, pf = −11°C). El doble enlace *trans* del ácido oleoesteárico (pf = 49°C) tiene menor efecto en el punto de fusión que el doble enlace *cis* del ácido linolénico. La geometría del doble enlace *trans* es similar a la conformación en zigzag de un ácido saturado, por lo que la cadena no se dobla tanto como en el doble enlace *cis*.

Las grasas y los aceites también tienen puntos de fusión que dependen de la insaturación (especialmente de los dobles enlaces *cis*) de sus ácidos grasos. Un triglicérido derivado de ácidos grasos saturados tiene un punto de fusión más alto ya que se empaqueta más fácilmente en un retículo sólido que un triglicérido derivado de ácidos grasos insaturados, con cadenas «dobladas». En la Figura 25.3 se representan las conformaciones típicas de triglicéridos que contienen ácidos grasos saturados e insaturados. La triestearina (pf = 72°C) es una grasa saturada que se empaqueta bien en un retículo sólido. La trioleína (pf = −4°C) tiene el mismo número de átomos de carbono que la triestearina, pero la trioleína tiene tres dobles enlaces *cis*, lo que hace que estas conformaciones «dobladas» no permitan un empaquetamiento óptimo en el estado sólido.

La mayoría de los triglicéridos saturados son *grasas* ya que son sólidos a temperatura ambiente. La mayoría de los triglicéridos con varias insaturaciones son *aceites* ya que son líquidos a temperatura ambiente. El término *poliinsaturado* indica que hay varios dobles enlaces en los ácidos grasos del triglicérido.

La mayoría de las grasas y aceites naturales son mezclas de triglicéridos que contienen varios tipos de ácidos grasos saturados e insaturados. En general, los aceites de las plantas y de los animales de sangre fría contienen más insaturaciones que las grasas de los

TABLA 25.2 Composición de los ácidos grasos de algunas grasas y aceites. Porcentaje en masa

	Ácidos grasos saturados				Ácidos grasos insaturados		
Fuente	**Láurico**	**Mirístico**	**Palmítico**	**Esteárico**	**Oleico**	**Linoleico**	**Linolénico**
grasa de ternera	0	6	27	14	49	2	0
manteca de cerdo	0	1	24	9	47	10	0
grasa humana	1	3	27	8	48	10	0
aceite de arenque	0	5	14	3	0	0	30[2]
aceite de maíz	0	1	10	3	50	34	0
aceite de oliva	0	0.1	7	2	84	5	2
aceite de soja	0.2	0.1	10	2	29	51	7

[2] Contiene grandes cantidades de ácidos grasos incluso más insaturados.

animales de sangre caliente. En la Tabla 25.2 se representa la composición aproximada de los ácidos grasos que se obtienen a partir de la hidrólisis de algunas grasas y aceites comunes.

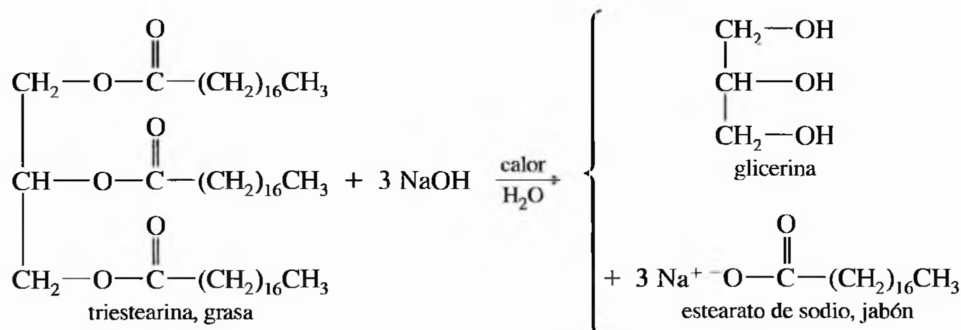
Durante muchos años, la *manteca de cerdo* (sólido blanco, blando, que se obtiene a partir de la grasa del cerdo) se solía utilizar para cocinar y hornear. A pesar de que el aceite vegetal se podría haber producido de forma más barata y en mayores cantidades, los consumidores no utilizaban aceites vegetales ya que se habían acostumbrado a utilizar manteca. Cuando se trataron los aceites vegetales con hidrógeno gaseoso y utilizando níquel como catalizador, algunos de los dobles enlaces se hidrogenaron y se obtuvo una *sustancia vegetal* blanca y cremosa parecida a la manteca. Este «particular aceite vegetal hidrogenado» sustituyó en gran parte a la manteca para cocinar y hornear, y representó el precursor de la margarina. La *margarina* es un aceite vegetal hidrogenado, aromatizado con butiraldehído, que le da un sabor similar a la mantequilla[3]. Más recientemente, los consumidores han tenido conocimiento de que los aceites vegetales «poliinsaturados» se digieren con más facilidad[4], lo que les ha impulsado a la utilización de aceites vegetales naturales.

PROBLEMA 25.2

Represente una ecuación para la hidrogenación completa de la trioleína utilizando exceso de hidrógeno. ¿Cuál es el nombre del producto y cuáles son los puntos de fusión de la sustancia de partida y del producto?

25.4 Saponificación de grasas y aceites. Jabones y detergentes

La **saponificación** es la hidrólisis, promovida por una base, de las uniones éster de las grasas y los aceites (*véase* la Sección 21.7B). Uno de los productos es el jabón; la palabra *saponificación* deriva de la palabra latina *saponis*, que significa «jabón». La saponificación se descubrió antes del año 500 a.C., cuando se encontró que al calentar grasa animal con ceniza de madera se obtenía una sustancia sólida blanquecina. Las sustancias alcalinas de la ceniza promueven la hidrólisis de las uniones éster de la grasa. El jabón generalmente se obtiene hirviendo grasa animal o aceite vegetal con una solución de hidróxido de sodio. La siguiente reacción muestra la formación de jabón a partir de triestearina, componente de la grasa de ternera.

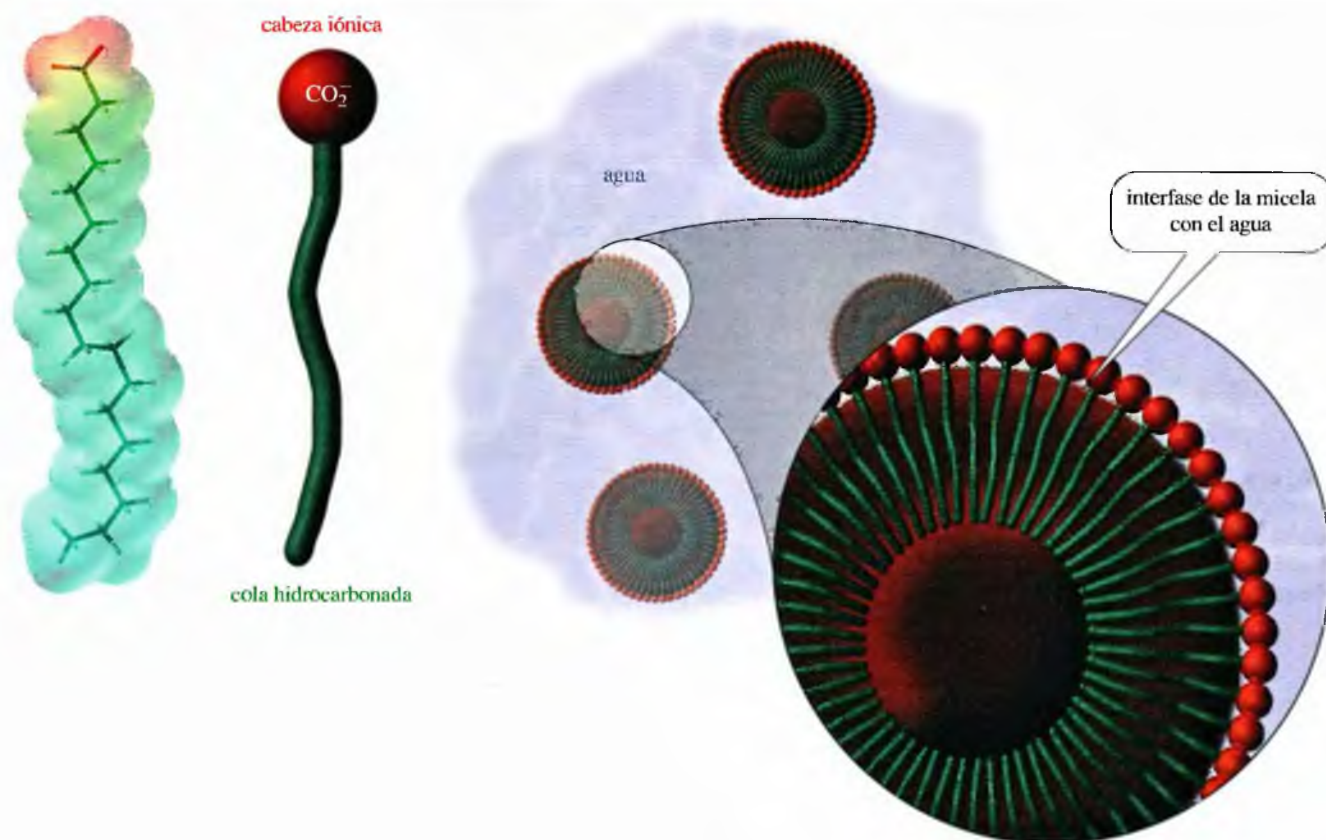


Químicamente, un **jabón** es la sal sódica o potásica de un ácido graso. El grupo carboxilato, cargado negativamente, es **hidrofílico** (atraído por el agua), y la cadena de hidrocarburo larga es **hidrofóbica** (repelida por el agua) y lipofílica (atraída por los aceites). En la Figura 25.4 se muestra el mapa de potencial electrostático del ión estearato. Se puede observar la densidad electrónica alta (rojo) alrededor del extremo carboxilato de la molécula cargado negativamente. Los átomos de oxígeno del grupo carboxilato comparten la carga negativa y participan en un enlace de hidrógeno fuerte con las moléculas de agua. El resto de la molécula (verde) es la cadena de hidrocarburo que no puede participar en enlace de hidrógeno con el agua.

En el agua, el jabón forma una dispersión turbia de **micelas.** Las micelas son asociaciones de moléculas de jabón (entre 100 y 200) que orientan sus «cabezas» polares (los

[3] *Nota de los traductores:* a la margarina también se le añade β-caroteno como colorante para darle la tonalidad amarillenta (similar a la de la mantequilla). Así mismo, se le añaden vitaminas A, E y D, entre otras, ya que éstas son degradadas durante la hidrogenación previa.

[4] *Nota de los traductores:* los aceites y grasas vegetales insaturadas ayudan a prevenir enfermedades cardiovasculares como la arteriosclerosis. Éste es uno de los factores de la bondad de la dieta mediterránea basada entre otras cosas en el consumo del aceite de oliva.



▲ **Figura 25.4**
El mapa de potencial electrostático de una molécula de jabón muestra una densidad electrónica alta en la cabeza cargada negativamente y una densidad electrónica media (verde) en la cola de hidrocarburo. En el agua, el jabón forma una dispersión turbia de micelas, con las cabezas hidrofílicas en contacto con el agua y las colas hidrofóbicas agrupadas en el interior. Los iones Na^+ (no mostrados) se disuelven en el agua que rodea a la micela.

grupos carboxilato) hacia la superficie del agregado molecular y sus «colas» hidrofóbicas (las cadenas de hidrocarburo) hacia dentro. La micela (Figura 25.4) es una partícula energéticamente estable, ya que los grupos hidrofílicos están unidos mediante enlaces de hidrógeno al agua circundante, mientras que los grupos hidrofóbicos se encuentran en el interior de la micela, interactuando con otros grupos hidrofóbicos (que son lipofílicos).

Los jabones son útiles como agentes de limpieza debido a las afinidades diferentes de los dos extremos de la molécula de jabón. La suciedad grasa no se elimina fácilmente sólo con agua, ya que la grasa es hidrofóbica e insoluble en ésta. Sin embargo, el jabón tiene una cadena larga de hidrocarburo que se disuelve en la grasa, con su cabeza hidrofílica en la superficie de la grasa en forma de gotas. Una vez que la superficie de la gota de grasa está cubierta por muchas moléculas de jabón, se puede formar una micela con una pequeña gota de grasa en el centro. Esta gota de grasa se suspende fácilmente en el agua ya que está cubierta por los grupos carboxilato hidrofílicos del jabón (Figura 25.5). La mezcla resultante de dos fases insolubles (grasa y agua), con una fase dispersada en la otra en forma de pequeñas gotas, se denomina **emulsión**. Se dice que la grasa ha sido **emulsionada** por la solución jabonosa. De esta manera, en el proceso de lavado con un jabón, la grasa se elimina con el agua de lavado.

La utilidad de los jabones es limitada por su tendencia a precipitar en agua dura. El **agua dura** es agua ácida o que contiene iones de calcio, magnesio o hierro. En agua ácida (como el agua de lluvia), las moléculas de jabón se protonan y forman los ácidos grasos

▶ Figura 25.5
En una solución jabonosa, la grasa se emulsiona formando micelas rodeadas de grupos carboxilato hidrofílicos del jabón.

libres. Sin el grupo carboxilato ionizado, el ácido graso sin carga flota en la superficie en forma de un precipitado graso o «espuma ácida».

$$\underset{\text{jabón}}{CH_3(CH_2)_n-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O^-\ ^+Na} \quad + \quad H^+ \quad \longrightarrow \quad \underset{\text{espuma ácida}}{CH_3(CH_2)_n-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-OH\downarrow} \quad + \quad Na^+$$

En muchos lugares el agua de consumo casero contiene iones calcio, magnesio y hierro. A pesar de que esta agua, rica en minerales, es potable, los iones forman con el jabón sales insolubles denominadas *espuma de agua dura*. En la siguiente ecuación se muestra la reacción de un jabón con calcio, elemento abundante en el agua que ha estado en contacto con rocas calcáreas.

$$2\ \underset{\text{jabón}}{CH_3(CH_2)_n-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O^-\ ^+Na} \quad + \quad Ca^{+2} \quad \longrightarrow \quad \underset{\text{espuma de agua dura}}{[CH_3(CH_2)_n-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O]_2Ca\downarrow} \quad + \quad 2\ Na^+$$

PROBLEMA 25.3

Represente ecuaciones para indicar las reacciones del estearato de sodio con:
(a) Ca^{2+} **(b)** Mg^{2+} **(c)** Fe^{3+}

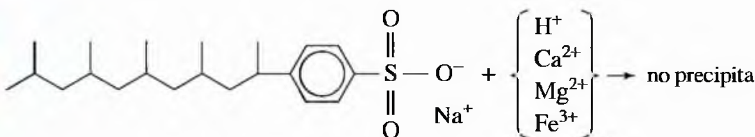
PROBLEMA 25.4

Varios jabones de lavado comerciales contienen agentes ablandantes del agua, generalmente carbonato de sodio (Na_2CO_3) o fosfato de sodio (Na_3PO_4 o Na_2HPO_4). Explique cómo estos agentes permiten que se pueda utilizar jabón en agua dura en función de su:
(a) bajo pH **(b)** disolución de las sales de Ca^{2+}, Mg^{2+} y Fe^{3+}

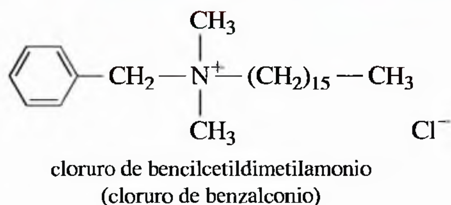
Los jabones precipitan en agua dura debido a las propiedades químicas del grupo ácido carboxílico. Los **detergentes sintéticos** evitan que se produzca la precipitación utilizando otros grupos funcionales en lugar de las sales de ácidos carboxílicos. Las sales de sodio de los ácidos sulfónicos son las que más se utilizan como detergentes sintéticos. Los ácidos sulfónicos son más ácidos que los ácidos carboxílicos, por lo que sus sales no se protonan, incluso en agua de lavado fuertemente ácida. Las sales de calcio, magnesio y hierro de los ácidos sulfónicos son solubles en agua, por lo que los sulfonatos se pueden utilizar en agua dura sin formar precipitados (Figura 25.6).

detergente alquilbencenosulfonato

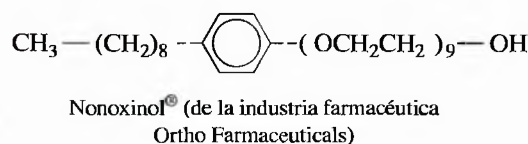




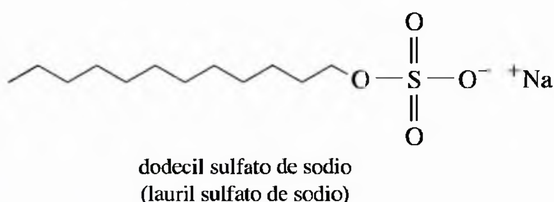
Ejemplos de otros tipos de detergentes



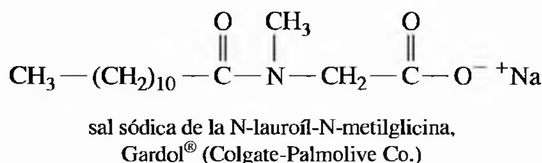
cloruro de bencilcetildimetilamonio
(cloruro de benzalconio)



Nonoxinol® (de la industria farmacéutica
Ortho Farmaceuticals)



dodecil sulfato de sodio
(lauril sulfato de sodio)



sal sódica de la N-lauroíl-N-metilglicina,
Gardol® (Colgate-Palmolive Co.)

▲ Figura 25.6
Los detergentes sintéticos pueden tener grupos funcionales hidrofílicos aniónicos, catiónicos o no iónicos. De estos detergentes, sólo el Gardol® es un carboxilato y forma precipitados en agua dura.

De la misma forma que los jabones, los detergentes sintéticos tienen regiones hidrofílicas e hidrofóbicas dentro de la misma molécula. Las regiones hidrofóbicas generalmente son grupos alquilo o alquil-arilo. Las regiones hidrofílicas pueden contener grupos aniónicos, catiónicos o no iónicos que posean varios átomos de oxígeno u otros átomos que permitan la formación de enlaces de hidrógeno. En la Figura 25.6 se representa el mapa de potencial electrostático de un detergente sulfonado, con regiones en rojo (ricas en electrones) alrededor del grupo sulfonato hidrofílico. También se representan varios ejemplos de detergentes aniónicos, catiónicos y no iónicos.

PROBLEMA 25.5

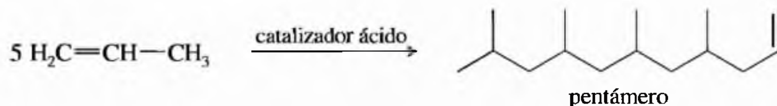
Dibuje un diagrama, similar al de la Figura 25.5, de una gota de aceite emulsionada por el detergente alquilbencenosulfonato que se representa en la Figura 25.6.

PROBLEMA 25.6

Indique las regiones hidrofílicas e hidrofóbicas en las estructuras del cloruro de benzalconio, Nonoxinol® y Gardol® (Figura 25.6).

PROBLEMA 25.7

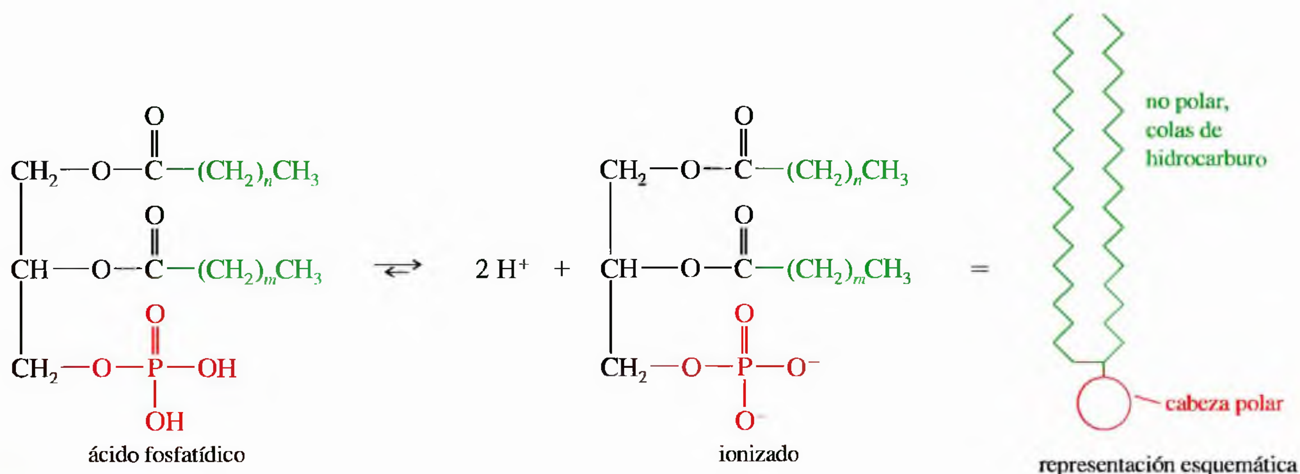
La síntesis del detergente alquilbencenosulfonato, que se muestra en la Figura 25.6, comienza con la polimerización parcial del propileno para dar lugar a un pentámero.



Explique cómo se puede transformar este pentámero, mediante reacciones de Friedel-Crafts, en el detergente sintético final.

25.5 Fosfolípidos

Los **fosfolípidos** son lípidos que contienen grupos derivados del ácido fosfórico. Los fosfolípidos más frecuentes son los **fosfoglicéridos**, que están bastante relacionados con las grasas y los aceites comunes. Un fosfoglicérido generalmente tiene un grupo ácido fosfórico en lugar de uno de los ácidos grasos de un triglicérido. La clase más simple de fosfoglicéridos son los **ácidos fosfatídicos**, que contienen una molécula de glicerina esterificada por dos ácidos grasos y ácido fosfórico. A pesar de que es frecuente representarlo en su forma ácida, un ácido fosfatídico se desprotona a pH neutro.

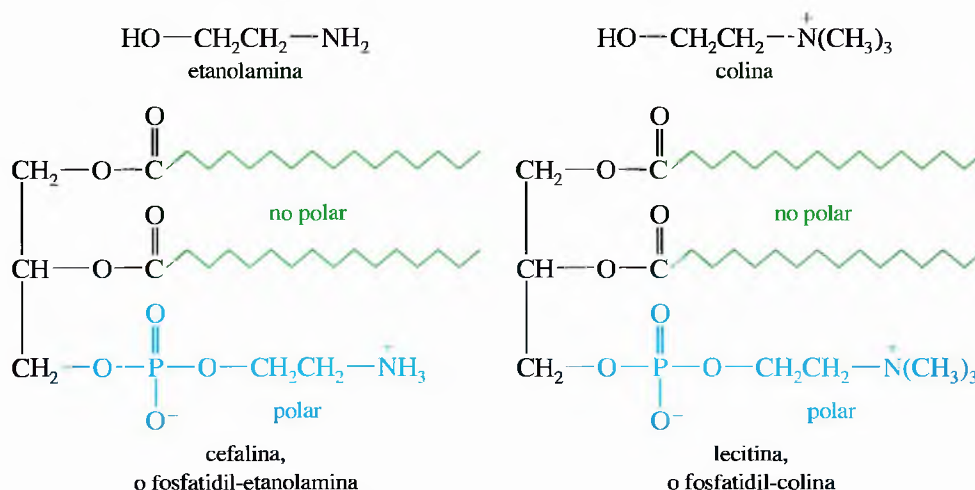


La dipalmitoil-fosfatidil-colina es un componente superficial de los pulmones humanos, que envuelve las superficies internas de las membranas pulmonares evitando que se adhieran y colapsen. Los niños prematuros con frecuencia producen poco o nada de estos tensoactivos pulmonares, lo que puede dar lugar a dificultades severas en la respiración.

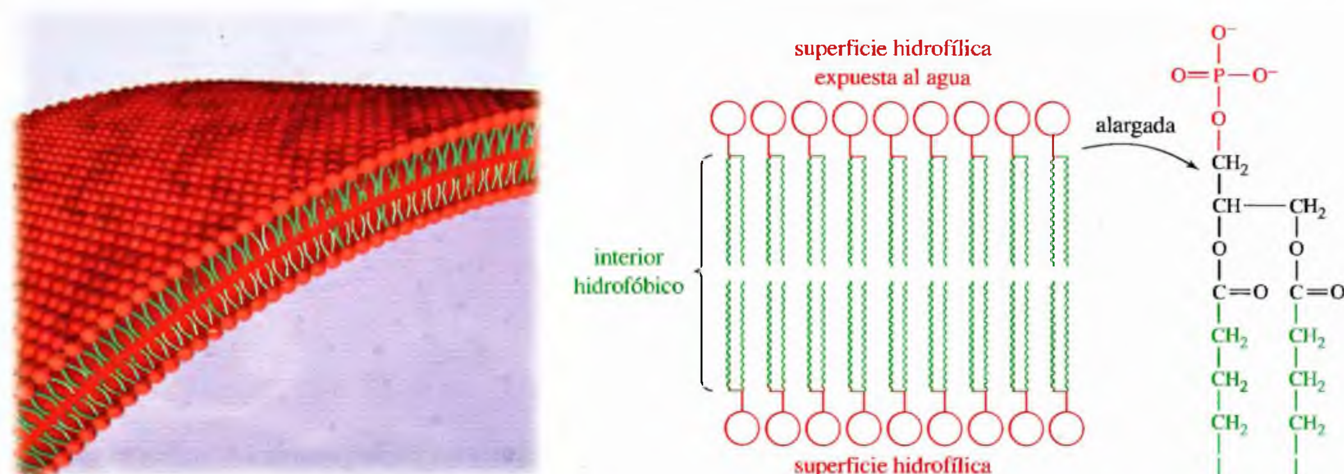
PROBLEMA 25.8

Represente las formas de resonancia importantes de un ácido fosfatídico que ha perdido:
(a) un protón **(b)** dos protones

Muchos fosfolípidos contienen un alcohol adicional esterificado con el grupo ácido fosfórico. Las **cefalinas** son ésteres de etanolamina y las **lecitinas** son ésteres de la colina. Tanto las cefalinas como las lecitinas se encuentran ampliamente en los tejidos de las plantas y de los animales.



De la misma forma que los ácidos fosfatídicos, las lecitinas y las cefalinas contienen una «cabeza» polar y dos «colas» de hidrocarburos no polares, largas. Esta estructura similar al jabón hace que los fosfolípidos tengan propiedades interesantes. Al igual que los jabones, los fosfolípidos forman micelas y otros agregados con sus cabezas polares en la parte exterior y sus colas no polares orientadas hacia el interior.

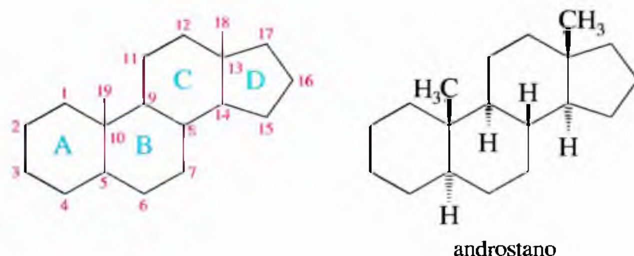


▲ **Figura 25.7**
Los fosfoglicéridos se pueden agregar en forma de membrana de dos capas con sus cabezas polares expuestas a la solución acuosa y las colas de hidrocarburos protegidas en la parte interior. Esta doble capa de lípidos es una parte importante de la membrana celular.

Otra forma estable de agregación es una **doble capa de lípidos**, con las cabezas polares dirigidas hacia las dos superficies de una membrana y las colas orientadas hacia la parte interior. Las membranas celulares contienen fosfoglicéridos formando una doble capa de lípidos, que constituye una barrera que restringe, de forma selectiva, el paso de agua y de las sustancias disueltas. En la Figura 25.7 se representa la disposición de los fosfolípidos en una membrana formada por una bicapa lipídica.

25.6 Esteroides

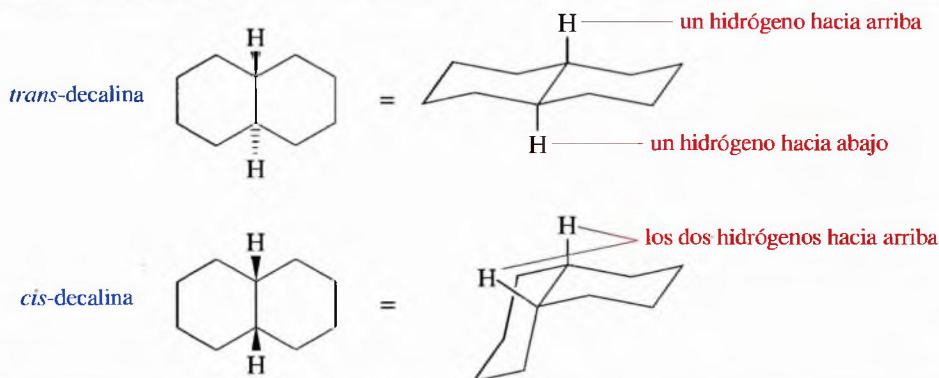
Los esteroides son moléculas policíclicas complejas que se encuentran en todas las plantas y animales. Están clasificados como *lípidos simples* ya que no experimentan hidrólisis como las grasas, aceites y ceras. La familia de los esteroides incluye a una gran variedad de compuestos: las hormonas, los emulsionantes y muchos componentes de las membranas. Los **esteroides** son compuestos cuyas estructuras están basadas en el anillo tetracíclico androstano, representado a continuación[5]. A los cuatro anillos se les designa como **A**, **B**, **C** y **D**, comenzando por el anillo inferior izquierdo. Los átomos de carbono se numeran a partir del anillo A y terminando por los dos grupos metilo «angulares» (axiales).



androstano

En la Sección 3.16B se vio que los sistemas de anillos fusionados como el androstano podían tener estereoquímica *trans* o *cis* en cada unión del anillo. Un ejemplo sencillo es la isomería geométrica de la *trans*- y *cis*- decalina mostrada en la Figura 25.8. Si se hacen modelos moleculares de estos isómeros, se verá que el isómero *trans* es bastante

[5] *Nota de los traductores:* el anillo tetracíclico base de los esteroides se conoce comúnmente como ciclopentanoperhidrofenantreno.

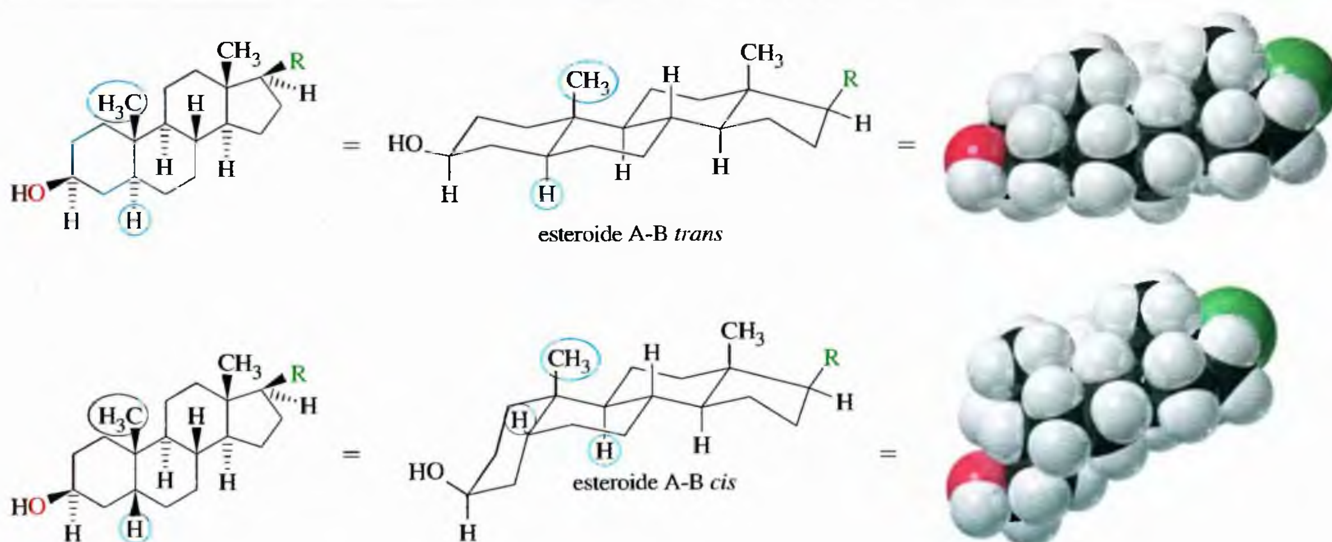


▶ **Figura 25.8**
Isómeros *cis-trans* de la decalina. En la *trans*-decalina, los dos enlaces del segundo anillo son *trans* uno respecto al otro y los hidrógenos de la unión también son *trans*. En la *cis*-decalina, los enlaces en el segundo anillo son *cis* y los hidrógenos de la unión también son *cis*.

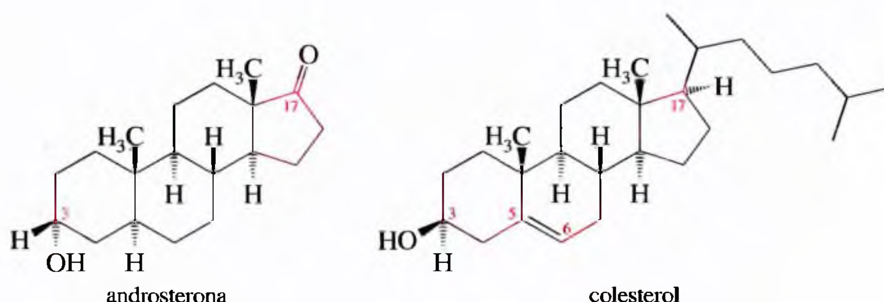
rígido y tiene cierto grado de planaridad (aparte del plegamiento de anillo). Por el contrario, el isómero *cis* es relativamente flexible y tiene los dos anillos situados en el espacio con un ángulo pronunciado uno respecto al otro.

Cada una de las uniones de los anillos son *trans* en la estructura del androstano, representado en la página anterior. La mayoría de los esteroides tienen esta estructura (todo *trans*), lo que da lugar a una molécula rígida, casi plana, con los dos grupos metilo axiales perpendiculares al plano. En algunos esteroides, la unión entre los anillos A y B es *cis*, lo que requiere que el anillo A se doble hacia abajo por debajo del resto del sistema anular. En la Figura 25.9 se representa el androstano con las dos uniones de los anillos A-B *trans* y *cis*. Las uniones de los anillos B-C y C-D son casi siempre *trans* en los esteroides naturales.

La mayoría de los esteroides tienen un grupo funcional oxígeno (═O o —OH) en C3, y alguna cadena lateral u otro grupo funcional en C17. También puede haber un doble enlace entre C5 y C4 o C6. Las estructuras de la androsterona y del colesterol sirven como ejemplos. La androsterona, hormona sexual masculina, se basa en el anillo androstano. El colesterol es un intermedio biológico común que se cree que es el precursor biosintético de otros esteroides; tiene una cadena lateral en C17 y un doble enlace entre C5 y C6.



▲ **Figura 25.9**
Los esteroides comunes pueden tener la unión de los anillos A-B *cis* o *trans*. Las otras uniones de los anillos generalmente son *trans*.

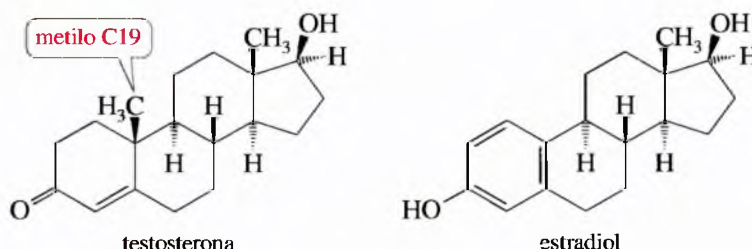


androsterona colesterol



Los cálculos biliares, que se muestran en la figura, se encuentran dentro de la vesícula biliar y están formados principalmente por colesterol.

Las hormonas sexuales más importantes se han caracterizado y estudiado ampliamente. La testosterona es la más importante de las hormonas sexuales masculinas naturales y el estradiol es la más importante de las hormonas sexuales femeninas naturales. Se puede observar que la hormona sexual femenina difiere de la masculina en el anillo aromático A. Para que el anillo A sea aromático, se ha de perder el grupo metilo del C19. En los mamíferos, la testosterona se transforma en estradiol en los ovarios de la hembra, donde, por acción enzimática, se elimina el metilo C19 y dos átomos de hidrógeno para formar el anillo aromático A.

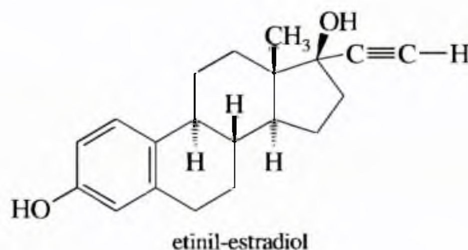


testosterona estradiol

PROBLEMA 25.9

¿Cómo separaría una mezcla de testosterona y de estradiol por extracción?

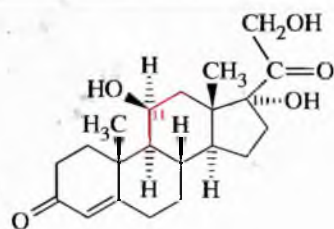
Cuando las hormonas esteroideas se aislaron por primera vez, se creía que ninguna hormona sintética podría rivalizar con la gran potencia de los esteroides naturales. Sin embargo, en los últimos veinte años, se han obtenido muchos esteroides sintéticos. Algunas de estas hormonas sintéticas son cientos o miles de veces más potentes que los esteroides naturales. Un ejemplo es el etinil-estradiol, hormona femenina sintética que es más potente que el estradiol. El etinil-estradiol es un componente de los anticonceptivos orales.



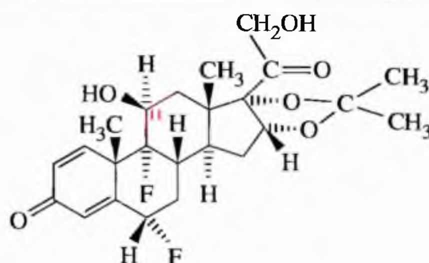
etinil-estradiol

Las actividades biológicas de las hormonas esteroideas se deben a las interacciones con receptores específicos. Por ejemplo, el estradiol interacciona con el receptor estrógeno. Algunas sustancias químicas industriales, como el DDT y los bifenilos policlorados (PCB), probablemente interaccionan con estos receptores y producen efectos hormonales en las personas y en los animales.

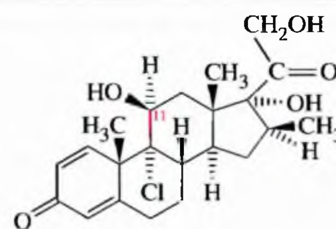
Algunos de los esteroides fisiológicos más importantes son las hormonas adrenocorticoides, sintetizadas por el córtex adrenal. La mayoría de estas hormonas tiene un grupo carbonilo o un grupo hidroxilo en el C11 del esqueleto del esteroide. La hormona adrenocorticoide más importante es la cortisona, utilizada para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias: de la piel (soriasis), de las articulaciones (artritis reumatoide) y de los pulmones (asma). En la Figura 25.10 se compara la estructura de la cortisona natural con dos corticoides sintéticos: el acetónido de la fluocinolona, hormona sintética fluorada que es más potente que la cortisona para el tratamiento de la inflamación de la piel; y la beclometasona, hormona sintética clorada que es más potente que la cortisona para el tratamiento del asma.



cortisona



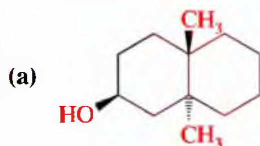
acetónido de la fluocinolona

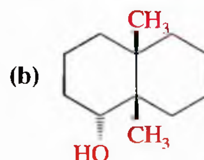


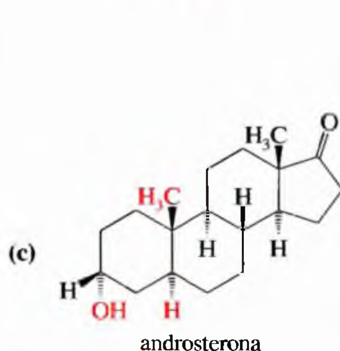
beclometasona

▲ **Figura 25.10**
La cortisona es la hormona natural mayoritaria del córtex adrenal. El acetónido de la fluocinolona es más potente para el tratamiento de la inflamación de la piel y la beclometasona es más potente para el tratamiento del asma.

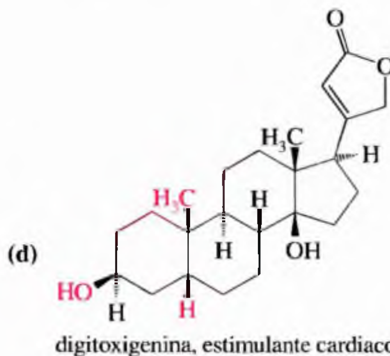
PROBLEMA 25.10
Represente cada una de las siguientes moléculas en una conformación de silla estable y diga si los grupos coloreados en rojo están en posición axial o ecuatorial.

(a)


(b)


(c)


androsterona

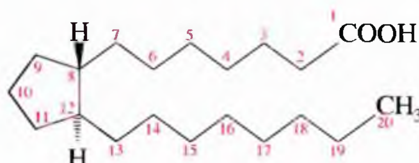
(d)


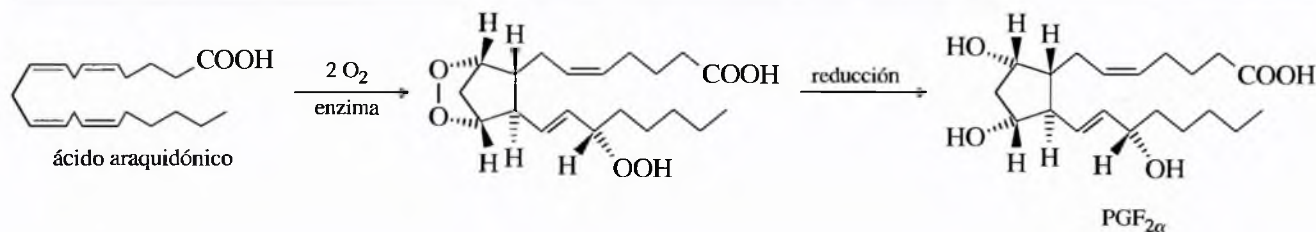
digitoxigenina, estimulante cardiaco

25.7 Prostaglandinas

Las **prostaglandinas** son derivados de ácidos grasos que son reguladores bioquímicos incluso más potentes que los esteroides. Se denominan prostaglandinas porque se aislaron por primera vez a partir de las secreciones de la glándula de la próstata. Posteriormente se encontró que estaban presentes en todos los tejidos y fluidos corporales, generalmente en pequeñas proporciones. Las prostaglandinas afectan y actúan sobre diferentes sistemas del organismo, incluyendo el sistema nervioso, el tejido liso, la sangre y el sistema reproductor; juegan un papel importante en regular diversas funciones como la presión sanguínea, la coagulación de la sangre, la respuesta inflamatoria alérgica, la actividad del aparato digestivo y el comienzo del esfuerzo físico.

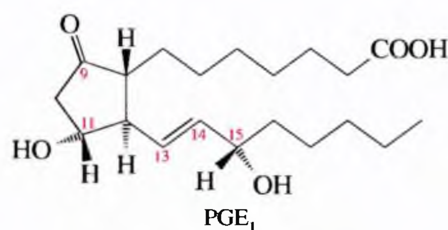
Las prostaglandinas tienen un anillo de ciclopentano con dos cadenas laterales largas en posición *trans* una respecto a otra, con una de las cadenas laterales finalizando en un ácido carboxílico. La mayoría de las prostaglandinas tienen 20 átomos de carbono, numerados de la forma siguiente:



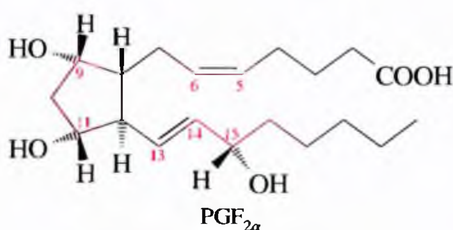


▲ **Figura 25.11**
La biosíntesis de las prostaglandinas comienza por una ciclación oxidativa del ácido araquidónico, catalizada por un enzima.

Muchas prostaglandinas tienen grupos hidroxilo en el C11 y en el C15, y un doble enlace *trans* entre C13 y C14. También tienen un grupo carbonilo o un grupo hidroxilo en el C9. Cuando hay un grupo carbonilo en C9, la prostaglandina pertenece a las *series E*. Si hay un grupo hidroxilo en C9, pertenece a las *series F*; el símbolo α indica que el grupo hidroxilo esta dirigido hacia abajo. Muchas prostaglandinas tienen un doble enlace *cis* entre C5 y C6. El número de dobles enlaces también se indica al nombrarlas, según se muestra a continuación en dos prostaglandinas comunes.

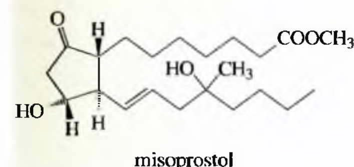


PGE_1
(PG significa prostaglandina;
E indica presencia de una cetona en C9;
1 significa un doble enlace C=C)



$PGF_{2\alpha}$
(PG significa prostaglandina;
F significa hidroxilo en C9 y α significa hacia abajo; 2 significa dos dobles enlaces C=C)

A pesar de su variedad de actividades, muchas prostaglandinas naturales no son buenos medicamentos, ya que se transforman rápidamente en productos inactivos. Las modificaciones sintéticas pueden prolongar su actividad. El misoprostol es un derivado sintético estable de la PGE1 que se utiliza para el tratamiento de las úlceras.



misoprostol

Las prostaglandinas derivan del ácido araquidónico, ácido graso de 20 carbonos con cuatro dobles enlaces *cis*. En la Figura 25.11 se representa esquemáticamente cómo una ciclooxidación enzimática transforma el ácido araquidónico en un esqueleto de prostaglandina.

25.8 Terpenos

Los **terpenos** son una familia de compuestos diversos que tienen esqueletos formados por unidades de isopentilo (isopreno). Los terpenos se suelen aislar de los **aceites esenciales** de las plantas: aceites aromáticos que se obtienen de las plantas en forma concentrada, generalmente por destilación por arrastre en corriente de vapor. El término *aceites esenciales* literalmente significa «aceites derivados de la esencia». Con frecuencia tienen aromas o gustos agradables, y son muy utilizados como saborizantes, aromas y medicamentos. En la Tabla 25.3 se recogen varios tipos de aceites esenciales frecuentes y sus principales componentes.

25.8A Características y nomenclatura de los terpenos

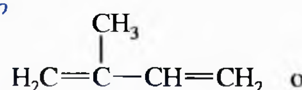
Durante muchos siglos, antes de que la química fuera capaz de estudiar las mezclas, se utilizaban cientos de aceites esenciales como perfumes, saborizantes y medicamentos. En 1818, se encontró que el aceite de trementina tenía una relación C : H de 5 : 8; otros muchos aceites esenciales tienen una relación similar C : H. A este grupo de productos naturales, generalmente con olor intenso y con una relación C : H similar, se los denominó **terpenos**.

TABLA 25.3 Algunos usos de los aceites esenciales

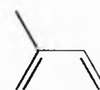
Aceite esencial	Fuente	Componentes mayoritarios
perfume	flores	mezclas de terpenos y terpenoides
aceite de trementina	coníferas	mezclas de terpenos y terpenoides
aceite de apio	apio	β-selineno, terpeno
aceite de anís	semillas de anís	CH_3O anetol
aceite de laurel	hojas de laurel	mirceno, terpeno
aceite de hojas de pino	hojas de pino	α-pineno, terpeno

En 1887, el químico alemán Otto Wallach determinó las estructuras de varios terpenos y descubrió que todos ellos estaban formados por dos o más unidades de **isopreno** (2-metil-1,3-butadieno). La unidad de isopreno mantiene su estructura de isopentilo en el terpeno, generalmente con modificación de los dobles enlaces del isopreno.

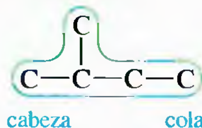
Isopreno



o



Una unidad de isopreno



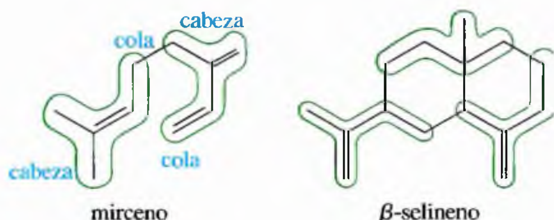
cabeza cola

o



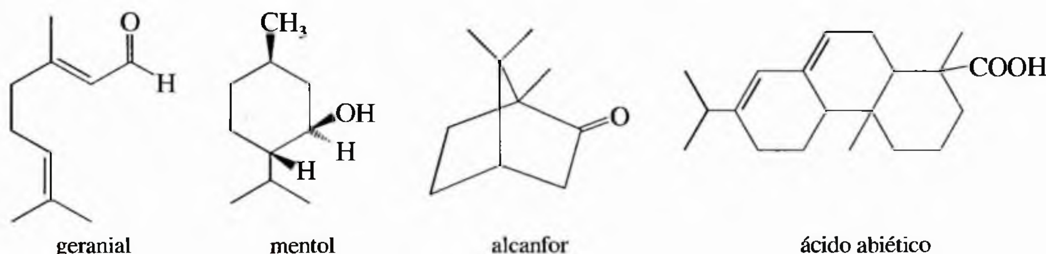
(puede tener dobles enlaces)

Se dice que la molécula de isopreno y la unidad de isopreno tienen una «cabeza» (extremo ramificado) y una «cola» (grupo etilo sin ramificar). El mirceno se puede dividir en dos unidades de isopreno, con la cabeza de una unidad enlazada a la cola de otra unidad.



El β-selineno tiene una estructura más complicada, con dos anillos y un total de 15 átomos de carbono. Sin embargo, el β-selineno está formado por tres unidades de isopreno. Una vez más, estas tres unidades tienen un enlace cabeza-cola, a pesar de que los enlaces adicionales que forman los anillos hacen que la disposición cabeza-cola sea más difícil de ver.

Muchos terpenos contienen grupos funcionales adicionales, especialmente grupos carboxilo y grupos hidroxilo. A continuación se representan un terpeno con un grupo aldehído, un terpeno con un grupo alcohol, un terpeno con una cetona y un terpeno con un grupo ácido.



PROBLEMA 25.11

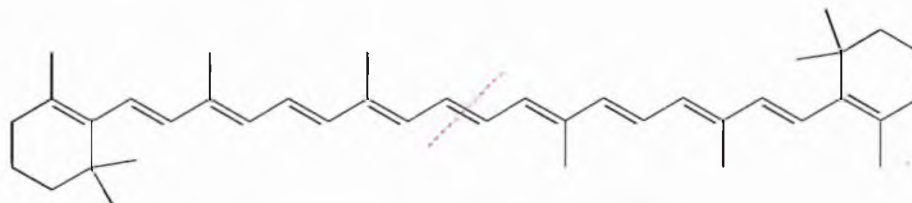
Rodee con un círculo las unidades de isopreno en el geranial, mentol, alcanfor y ácido abiético.

25.8B Clasificación de los terpenos

Nombre de la clase	Número de carbonos
monoterpenos	10
sesquiterpenos	15
diterpenos	20
triterpenos	30
tetraterpenos	40

Los terpenos se clasifican de acuerdo con el número de átomos de carbono, en unidades de diez. A un terpeno con 10 átomos de carbono (dos unidades isopreno) se le denomina **monoterpeno**, con 20 átomos de carbono (cuatro unidades de isopreno), **diterpeno** y así sucesivamente. A los terpenos con 15 átomos de carbono (tres unidades de isopreno) se les denomina **sesquiterpenos**. El mirceno, geranial mentol y alcanfor son monoterpenos, el β-selineno es un sesquiterpeno, el ácido abiético un diterpeno y el escualeno (Figura 25.12) es un **triterpeno**.

Los carotenos, con 40 átomos de carbono, son tetraterpenos. Estos sistemas formados por dobles enlaces conjugados son los responsables de la intensa absorción $\pi \longrightarrow \pi^*$ en la región del visible, haciéndolos intensamente coloreados. Los carotenos son responsables de la pigmentación de las zanahorias, tomates y calabazas, y son los responsables del color de las hojas en otoño. El β-caroteno es el caroteno más frecuente y formalmente se puede dividir en dos diterpenos cabeza-cola, unidos cola con cola.

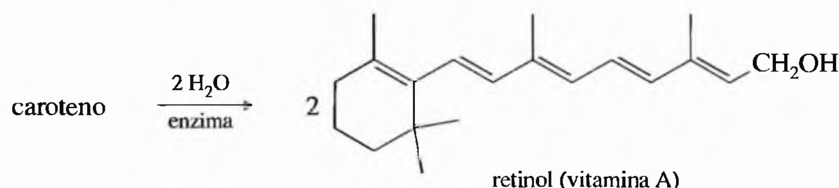


β-caroteno: $\lambda_{máx} = 454$ nm, $\varepsilon = 140\,000$

PROBLEMA 25.12

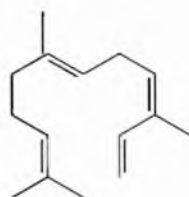
Rodee con un círculo las ocho unidades de isopreno en el β-caroteno.

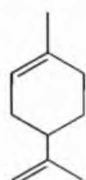
Se cree que los carotenos son precursores biológicos del retinol, conocido comúnmente por vitamina A. Si una molécula de β-caroteno se rompe por la mitad, por la unión cola-cola, cada uno de los fragmentos diterpénicos se puede transformar en retinol.

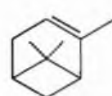


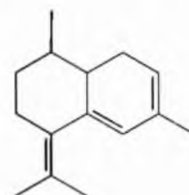
PROBLEMA 25.13

(a) Rodee con un círculo las unidades de isopreno de cada uno de los siguientes terpenos.
(b) Clasifique cada uno de ellos como monoterpeno, diterpeno, etc.


(1) α-farneseno (del aceite de cidra)


(2) limoneno (del aceite del limón)

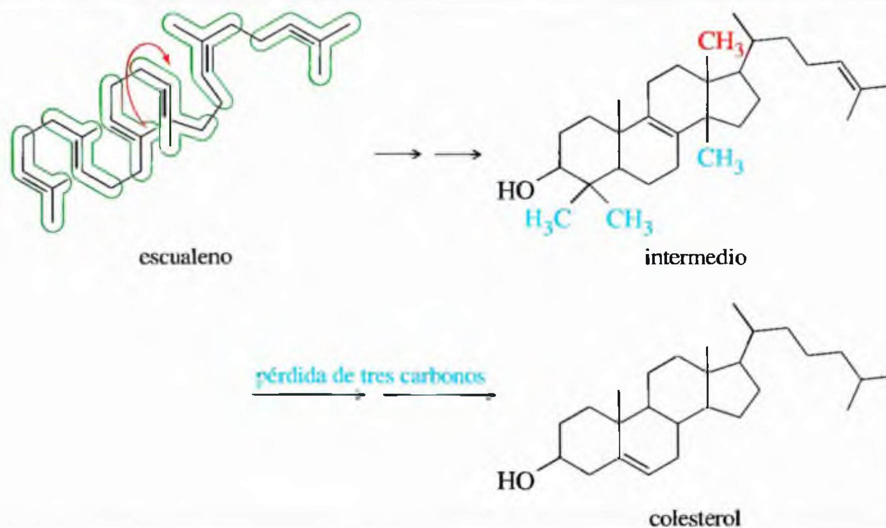

(3) α-pineno (de la trementina)


(4) zingibereno (del aceite de jengibre)

25.8C Terpenoides

Muchos productos naturales son derivados de los terpenos, a pesar de que no tengan esqueletos de carbono formados exclusivamente por unidades C_5 de isopreno. A estos compuestos, similares a los terpenos, se les denomina **terpenoides**. Pueden haber sido alterados a través de reordenamientos, pérdida de átomos de carbono o por introducción de átomos adicionales de carbono. El colesterol es un ejemplo de terpenoide que ha perdido alguno de los átomos de carbono isoprenoides.

En la Figura 25.12 se puede observar que el colesterol es un triterpenoide, formado por seis unidades de isopreno con la pérdida de tres átomos de carbono. Las seis unidades de isopreno están enlazadas cabeza-cola, con la excepción de la unión cola-cola. Se cree que el triterpeno precursor del colesterol es el escualeno ya que su biosíntesis se puede



▶ **Figura 25.12**
El colesterol es un triterpenoide que ha perdido tres átomos de carbono (azul) de las seis unidades de isopreno originales del escualeno. Otro átomo de carbono ha emigrado (flecha roja) para formar el grupo metilo axial entre los anillos C y D.

imaginar como una ciclación del escualeno, catalizada por un ácido, para dar lugar a un intermedio que se transforma en colesterol por la pérdida de tres átomos de carbono. En las Figuras 14.6 y 14.7 (pp. 624 y 625) están indicados los posibles mecanismos.

Glosario del Capítulo 25

Aceite Triéster de ácidos grasos con la glicerina (triglicérido), que es líquido a temperatura ambiente. (p. 1163)
Aceites esenciales Aceites aromáticos (*esencias*) que se obtienen en forma concentrada a partir de las plantas, generalmente mediante destilación por arrastre en corriente de vapor. (p. 1175)
Ácido graso Ácido carboxílico de cadena larga. La mayoría de los ácidos grasos naturales contienen números pares de átomos de carbono, entre 12 y 20. (p. 1163)
Agua dura Agua que contiene ácidos o iones (como el Ca^{2+}, Mg^{2+} o Fe^{3+}) que reaccionan con el jabón formando un precipitado (sal insoluble del ácido graso). (p. 1167)
Bicapa lipídica Forma de agregación de los fosfoglicéridos con las cabezas hidrofílicas formando las dos superficies de una estructura plana y con las colas hidrofóbicas protegidas en su interior. Una bicapa lipídica forma parte de la membrana celular. (p. 1171)
Cera Éster formado a partir de un ácido graso de cadena larga y un alcohol de cadena larga. (p. 1162)
Detergente (detergente sintético) Compuesto sintetizado que actúa como tensoactivo y/o agente emulsionante. Algunos de los detergentes más frecuentes son los alquilbencenosulfonatos, sulfatos de alquilo, sales de alquilamonio y detergentes no iónicos que contienen varios grupos hidroxilo o uniones éter. (p. 1168)
Emulsión Mezcla de dos líquidos inmiscibles, uno de ellos dispersado en pequeñas gotas en el seno del otro. (p. 1167)
Emulsionar Promover la formación de una emulsión. (p. 1167)
Esteroide Compuesto cuya estructura se basa en el anillo tetracíclico androstano. (p. 1171)
Fosfoglicérido Éster de la glicerina en el que los tres grupos hidroxilo se han esterificado por dos ácidos grasos y un derivado del ácido fosfórico. (p. 1170)

- **Ácidos fosfatídicos:** variedad de fosfoglicéridos en los que la glicerina ha sido esterificada por dos ácidos grasos y un grupo ácido fosfórico libre.
- **Cefalinas** (fosfatidil-etanolaminas): variedad de fosfoglicéridos con etanolamina unida al grupo ácido fosfórico.
- **Lecitinas** (fosfatidil-colinas): variedad de fosfoglicéridos con colina unida a un grupo ácido fosfórico.

Fosfolípidos Lípido que contiene uno o más grupos derivados del ácido fosfórico. (p. 1170)
Glicérido Éster de un ácido graso y la glicerina. (p. 1163)
Grasa Triglicérido que es sólido a temperatura ambiente. (p. 1163)
Hidrofílico Atraído por el agua; polar. (p. 1163)
Hidrofóbico Repelido por el agua. Generalmente es no polar y lipofílico (soluble en aceites y en disolventes no polares). (p. 1166)
Isopreno Nombre común del 2-metil-1,3-butadieno, unidad estructural de los terpenos. (p. 1176)
Jabón Sal de un metal alcalino de un ácido graso. (p. 1166)
Lípidos Sustancias que se pueden extraer a partir de las células y de los tejidos mediante disolventes orgánicos no polares. (p. 1162)

- **Lípidos complejos:** lípidos que generalmente se hidrolizan a constituyentes más simples, normalmente por saponificación de un éster.
- **Lípidos simples:** lípidos que no se hidrolizan fácilmente a constituyentes más simples.

Micela Agrupación de moléculas de un jabón, fosfolípido o de otro agente emulsionante disperso en un disolvente, generalmente agua. Las cabezas hidrofílicas de las moléculas están en contacto con el disolvente y las colas hidrofóbicas se encuentran dentro de la agrupación de moléculas. La micela puede contener o no una gota de aceite. (p. 1166)
Prostaglandinas Clase de reguladores bioquímicos que está formada por un ácido carboxílico de 20 carbonos que contiene un anillo de ciclopentano y varios grupos funcionales. (p. 1174)
Saponificación Hidrólisis de un éster promovida por una base. Inicialmente se utilizaba para describir la hidrólisis de las grasas en la obtención de jabón. (p. 1166)
Terpenoides Familia de compuestos que incluye a los terpenos y a los derivados de los terpenos cuyos esqueletos de carbono se han alterado o reordenado. (p. 1178)
Terpenos Familia de compuestos con esqueletos carbonados formados por dos o más unidades de isopreno (5 carbonos). Los **monoterpenos** contienen 10 átomos de carbono, los **sesquiterpenos** contienen 15, los **diterpenos** 20 y los **triterpenos** 30. (p. 1175)
Triglicérido (triacilglicerina) Triéster de ácidos grasos de la glicerina. Los triglicéridos que son sólidos a temperatura ambiente se denominan *grasas* y los que son líquidos, *aceites*. (p. 1163)

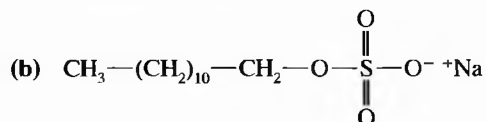
Pautas esenciales para resolver los problemas del Capítulo 25

1. Clasificar los lípidos en clases generales (lípidos simples, lípidos complejos, fosfolípidos, etc.) y en clases más específicas (ceras, triglicéridos, cefalinas, lecitinas, esteroides, prostaglandinas, terpenos, etc.).
2. Predecir las propiedades físicas de las grasas y de los aceites a partir de sus estructuras.
3. Identificar las unidades de isopreno en los terpenos y clasificar los terpenos de acuerdo con el número de átomos de carbono.
4. Predecir los productos de reacción de los lípidos con reactivos estándar. De forma especial, considerar las reacciones de los grupos éster de los glicéridos, y los grupos olefínicos y carboxilo de los ácidos grasos.
5. Explicar cómo funcionan los jabones y los detergentes, poniendo especial atención en sus semejanzas y en sus diferencias.

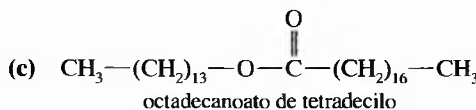
Problemas

25.14 Defina cada uno de los siguientes términos y ponga un ejemplo.
(a) lípido **(b)** grasa **(c)** aceite **(d)** ácido graso
(e) cera **(f)** jabón **(g)** detergente **(h)** agua dura
(i) micela **(j)** fosfolípido **(k)** triglicérido **(l)** lípido simple
(m) lípido complejo **(n)** prostaglandina **(o)** esteroide **(p)** terpeno

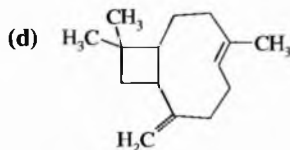
25.15 Diga cuál sería la clasificación general de cada uno de los siguientes compuestos:
(a) tripalmitato de glicerilo

(b) 

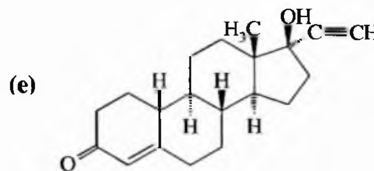
sulfato de laurilo y sodio (en el champú)

(c) 

octadecanoato de tetradecilo

(d) 

cariofileno (del clavo)

(e) 

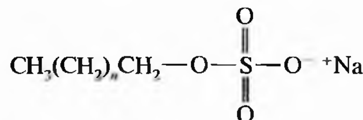
noretindrona
(hormona sintética)

25.16 Prediga los productos que se obtendrán a partir de la reacción de la trioleína con los siguientes reactivos:
(a) NaOH en agua **(b)** H_2 y catalizador de níquel **(c)** Br_2 en CCl_4
(d) ozono; a continuación, sulfuro de dimetilo **(e)** $KMnO_4$ en agua caliente **(f)** CH_2I_2/Zn(Cu)
(g) saponificación; a continuación, $LiAlH_4$

25.17 Explique cómo transformaría ácido oleico en cada uno de los siguientes derivados de ácidos grasos:
(a) 1-octadecanol **(b)** ácido esteárico **(c)** estearato de octadecilo
(d) nonanal **(e)** ácido nonanodioico **(f)** ácido 2,9,10-tribromoesteárico

25.18 Los fosfolípidos experimentan reacciones de saponificación de forma similar a los triglicéridos. Represente las estructuras de los fosfolípidos con las siguientes características y a continuación represente los productos que se obtendrían a partir de su saponificación.
(a) Una cefalina que contiene ácido esteárico y ácido oleico. **(b)** Una lecitina que contiene ácido palmítico.

25.19 Una de las primeras síntesis de detergentes que se hicieron fueron las de los sulfatos de alquilo y sodio.



Explique cómo obtendría sulfato de octadecilo y sodio a partir de triestearina como sustancia orgánica de partida.

25.20 ¿Cuál de las siguientes reacciones químicas se podría utilizar para diferenciar un aceite vegetal poliinsaturado de un aceite de petróleo que contenga una mezcla de hidrocarburos saturados e insaturados? Razónelo.
(a) adición de bromo en CCl_4 **(b)** hidrogenación **(c)** saponificación **(d)** ozonólisis

25.21 ¿Cómo se podrían distinguir los siguientes pares de compuestos mediante una prueba química?
(a) Estearato de sodio y *p*-dodecilbencenosulfonato. **(b)** Cera de abeja y «cera de parafina».
(c) Trimiristina y ácido mirístico. **(d)** Trimiristina y trioleína.

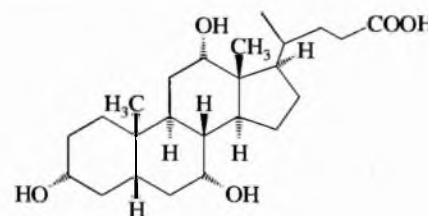
25.22 Un triglicérido puede ser ópticamente activo si contiene dos o más ácidos grasos diferentes.
(a) Represente la estructura de un triglicérido ópticamente activo que contenga un equivalente de ácido mirístico y dos equivalentes de ácido oleico.
(b) Represente la estructura de un triglicérido ópticamente inactivo con la misma composición de ácido graso.

25.23 Represente la estructura de un triglicérido ópticamente activo que contenga un equivalente de ácido esteárico y dos equivalentes de ácido oleico. Represente los productos que se espera obtener cuando el triglicérido reaccione con cada uno de los reactivos siguientes. Prediga, en cada caso, si los productos serán ópticamente activos.
(a) H_2 y catalizador de níquel. **(b)** Br_2 en CCl_4. **(c)** NaOH acuoso caliente. **(d)** Ozono seguido de $(CH_3)_2S$.

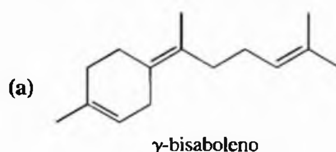
25.24 En el Problema 25.13 se encuentra representada la estructura del limoneno. Prediga los productos que se obtendrán cuando el limoneno reaccione con cada uno de los reactivos siguientes:
(a) Exceso de HBr. **(b)** Exceso de HBR, peróxidos. **(c)** Exceso de Br_2 en CCl_4.
(d) Ozono, seguido de sulfuro de dimetilo. **(e)** $KMnO_4$ concentrado, caliente. **(f)** BH_3·THF, seguido de H_2O_2 básico.

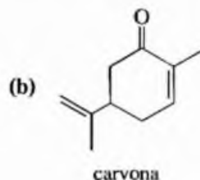
25.25 La *Olestra*® es un sustituto de la grasa que se empezó a utilizar en los aperitivos como las patatas fritas, a partir de 1998. Los sustitutos de las grasas anteriores eran mezclas de sustancias basadas en carbohidratos o proteínas que no tenían tan buen gusto y no se podían utilizar para freír. En la Olestra®, la molécula de glicerina de una grasa es sustituida por sacarosa (p. 1093). En la Olestra®, la molécula de sacarosa tiene seis, siete o (generalmente) ocho ácidos grasos esterificando a sus grupos hidroxilo. Los ácidos grasos se obtienen por hidrólisis de los aceites vegetales como el aceite de soja, maíz, palma, coco y semillas de girasol. Esta molécula, similar a la grasa, y muy voluminosa, no pasa a través de las paredes del intestino y los enzimas digestivos no pueden acceder al núcleo de sacarosa para unirse a sus sitios activos. La Olestra® circula a través del tracto digestivo sin modificarse químicamente, por lo que no produce calorías. Represente la molécula de Olestra® utilizando cualquiera de los ácidos grasos que comúnmente se encuentran en los aceites vegetales.

25.26 El ácido cólico, constituyente mayoritario de la bilis, tiene la estructura que se muestra a continuación.
(a) Represente la estructura del ácido cólico con los anillos en las conformaciones de silla e indique si cada grupo metilo e hidroxilo es axial o ecuatorial (la construcción del modelo molecular puede ser útil).
(b) El ácido cólico se segrega en la bilis como una amida unida al grupo amino de la glicina. Esta combinación ácido cólico-aminoácido actúa como agente emulsionante para dispersar los lípidos en el intestino y así facilitar la digestión. Represente la estructura de la combinación ácido cólico-glicina y explique por qué es un buen agente emulsionante.

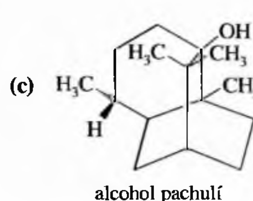


25.27 Rodee cuidadosamente con un círculo las unidades de isopreno de los siguientes terpenos e indique si cada uno de los compuestos es un monoterpeno, sesquiterpeno o diterpeno.

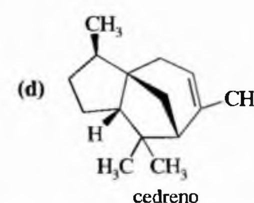
(a) 
γ-bisaboleno

(b) 

carvona

(c) 

alcohol pachulí

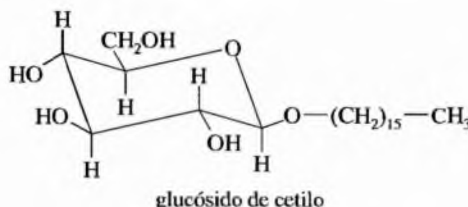
(d) 

cedreno

25.28 Cuando se saponifica y acidifica un extracto de semillas de perejil, uno de los ácidos grasos que se aísla es el *ácido petroselénico*, de fórmula $C_{18}H_{34}O_2$. La hidrogenación del ácido petroselénico da lugar a ácido esteárico puro. Cuando se trata el ácido petroselénico con permanganato de potasio caliente, seguido de acidificación, los únicos productos orgánicos que se obtienen son el ácido dodecanoico y el ácido adípico. El espectro de RMN muestra una absorción desdoblada por las constantes de acoplamiento de 7 Hz y 10 Hz. Proponga una estructura para el ácido petroselénico e indique la coherencia de esta estructura con las observaciones realizadas.

25.29 Algunos nutricionistas creen que los efectos adversos sobre la salud, debidos al consumo prolongado de aceites vegetales hidrogenados, son debidos a que se producen muchos ácidos grasos no naturales. Considere la hidrogenación parcial del ácido linoleico mediante la adición de uno o dos equivalentes de hidrógeno. Explique cómo esta hidrogenación parcial puede producir al menos tres ácidos grasos diferentes que no se han visto en este texto.

25.30 Los alcoholes grasos pueden reaccionar con azúcares reductores para dar lugar a glicósidos como el glucósido de cetilo, representado a continuación. Prediga las propiedades de solubilidad y las aplicaciones más obvias de este glucósido de cetilo.



glucósido de cetilo

CAPÍTULO 26

Polímeros sintéticos



26.1 Introducción

Los polímeros se han utilizado desde el principio de la civilización humana. Las herramientas prehistóricas y los refugios se hacían de madera y de paja. Estos dos materiales de construcción contienen celulosa, biopolímero de la glucosa. La ropa se hacía de la piel y el pelo de los animales, que contiene proteínas, biopolímeros de los aminoácidos. Después de que se aprendiera a utilizar el fuego, se empezaron a hacer utensilios de cerámica y de vidrio, utilizando polímeros inorgánicos naturales.

Un **polímero** es una molécula de masa molecular elevada que está formado por muchas unidades más pequeñas (**monómeros**) que se van repitiendo, enlazándose unas a otras. Hoy en día, cuando se habla de polímeros generalmente se hace referencia a *polímeros orgánicos sintéticos* en vez de a biopolímeros orgánicos naturales como el ADN, la celulosa y las proteínas, o a polímeros inorgánicos como el vidrio y el hormigón. El primer polímero orgánico sintético se obtuvo en 1838, poco después de que el estireno fuera sintetizado y purificado. El descubrimiento del estireno fue inevitable, ya que el estireno polimeriza espontáneamente a no ser que se añada un estabilizante.

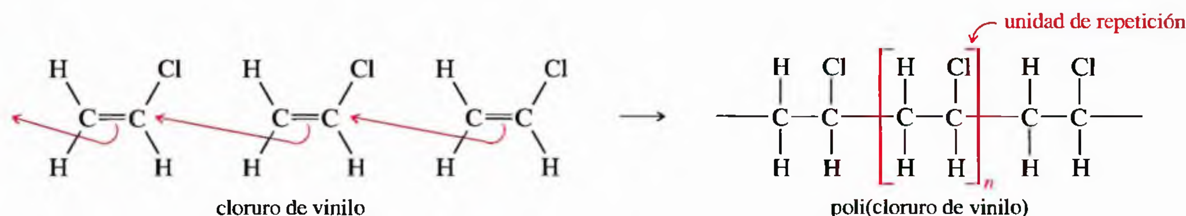
En 1839, Charles Goodyear (famoso por su contribución al desarrollo de los neumáticos y los zepelines o globos dirigibles) descubrió cómo transformar la resina polimérica de aspecto gomoso del árbol de caucho en un material fuerte y elástico, por calentamiento con azufre. El *caucho vulcanizado* revolucionó rápidamente la fabricación de botas, neumáticos para automóviles e impermeables. Era la primera vez que alguien había hecho de forma artificial una unión cruzada o entrecruzamiento de un biopolímero natural para obtener otro más fuerte y estable.

En menos de 150 años, la sociedad se ha rodeado de polímeros sintéticos: ropa de Nylon y poliéster, alfombras de polipropileno, coches con componentes plásticos de poliuretano y ruedas de caucho sintético; por otra parte, se utilizan corazones artificiales y otros órganos hechos con polímeros de siliconas y muchos de los componentes de los bolígrafos, computadores, juguetes y aparatos electrodomésticos están hechos de materiales poliméricos plásticos.

Los artículos que no se hacen con polímeros, con frecuencia se pegan o se recubren con objetos. Una estantería puede estar hecha de madera, pero las piezas se unen con un polímero de fenol-formaldehído y se pintan con un polímero de látex. Cada año se producen en el mundo alrededor de *125 millones* de toneladas de polímeros sintéticos, la mayoría para ser utilizados en productos de gran consumo. El número de personas que trabajan en la producción y el desarrollo de polímeros es muy alto.

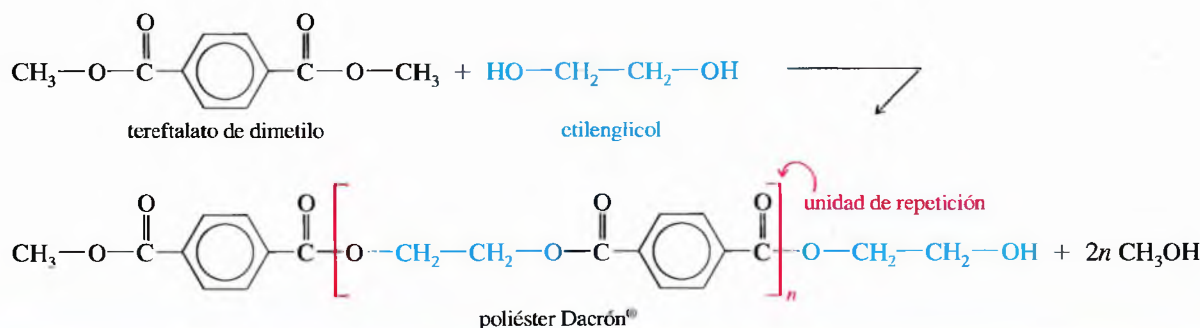
En este capítulo se estudiarán algunos de los principios fundamentales de la química de los polímeros. Se comenzará hablando de las distintas clases de polímeros, a continuación, se considerarán las reacciones que se utilizan para inducir la **polimerización**, finalmente, se discutirán algunas de las características estructurales que determinan las propiedades físicas de un polímero.

Clases de polímeros sintéticos Principalmente hay dos clases de polímeros: polímeros de adición y polímeros de condensación. Los **polímeros de adición** se obtienen a partir de la adición rápida de una molécula a una cadena de polímeros en crecimiento, generalmente con un intermedio reactivo (catión, radical o anión) en el extremo de crecimiento de la cadena. A los polímeros de adición a veces también se los conoce como



polímeros de crecimiento de cadena, ya que el crecimiento generalmente se produce en el extremo de una cadena. Los monómeros generalmente son alquenos y la polimerización implica adiciones sucesivas a los dobles enlaces. El poli(cloruro de vinilo), usado ampliamente como cuero sintético, es un polímero de adición.

Los **polímeros de condensación** se obtienen mediante la condensación (formación de enlaces con pérdida de una molécula pequeña) entre los monómeros. Las condensaciones más frecuentes implican la formación de amidas y ésteres. En una polimerización de condensación, cualquiera de las dos moléculas puede condensar, no necesitan estar en el extremo de la cadena. A los polímeros de condensación a veces se los denomina **polímeros de crecimiento por pasos** o etapas, ya que cualquier par de moléculas de monómero puede reaccionar dando lugar a un paso en la condensación. El poliéster Dacrón® es un polímero de condensación.



26.2 Polímeros de adición

Muchos alquenos experimentan polimerización de crecimiento de cadena cuando se tratan con pequeñas cantidades de iniciadores apropiados. En la Tabla 26.1 se representan algunos de los polímeros de adición más frecuentes, todos ellos obtenidos a partir de alquenos sustituidos. El mecanismo de crecimiento de cadena implica la adición del extremo

TABLA 26.1 Alguno de los polímeros de adición más importantes

Polímero	Utilización del polímero	Fórmula del monómero	Unidad de repetición del polímero
polietileno	botellas, bolsas, películas	$H_2C{=}CH_2$	$-[CH_2-CH_2]_n-$
polipropileno	plásticos, fibras	$H_2C{=}CH(CH_3)$	$-[CH_2-CH(CH_3)]_n-$
poliestireno	plásticos, espumas aislantes	$H_2C{=}CH(C_6H_5)$	$-[CH_2-CH(C_6H_5)]_n-$
poli(isobutileno)	cauchos especializados	$H_2C{=}C(CH_3)_2$	$-[CH_2-C(CH_3)_2]_n-$

(continúa en la página siguiente)

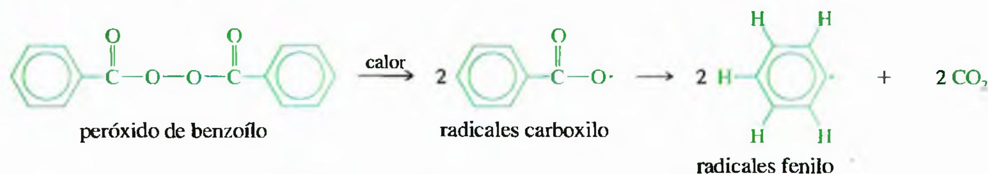
TABLA 26.1 *(continuación)*

Polímero	Utilización del polímero	Fórmula del monómero	Unidad de repetición del polímero
poli(cloruro de vinilo)	plásticos vinílicos, películas, cañerías de agua	$H_2C=CHCl$	$-[CH_2-CH(Cl)]_n-$
poli(acrilonitrilo)	fibras de Orlón®, Acrilán®	$H_2C=CH-C\equiv N$	$-[CH_2-CH(CN)]_n-$
poli(α-metacrilato de metilo)	fibras acrílicas, Plexiglás®, pinturas Lucite®	$H_2C=C(CH_3)-C(=O)-OCH_3$	$-[CH_2-C(CH_3)(COOCH_3)]_n-$
poli(α-cianoacrilato de metilo)	«super glues», Loctite®	$H_2C=C(C\equiv N)-C(=O)-OCH_3$	$-[CH_2-C(CN)(COOCH_3)]_n-$
poli(tetrafluoroetileno)	revestimientos de Teflón®, plásticos PTFE	$F_2C=CF_2$	$-[CF_2-CF_2]_n-$

reactivo de la cadena en crecimiento al doble enlace del monómero. Dependiendo del monómero y del iniciador que se utilice, los intermedios reactivos pueden ser radicales libres, carbocationes o carbaniones. A pesar de que estos tipos de polimerizaciones de crecimiento en cadena son similares, se los considera individualmente.

26.2A Polimerización radicalaria

La **polimerización radicalaria** se produce cuando se calienta un alqueno apropiado con un radical iniciador. Por ejemplo, el estireno polimeriza a poliestireno cuando se calienta a 100°C en presencia de peróxido de benzoílo. Esta polimerización de crecimiento de cadena es una reacción en cadena radicalaria. Cuando se calienta el peróxido de benzoílo se escinde homolíticamente y se forman dos radicales carboxilo, que descarboxilan rápidamente dando lugar a radicales fenilo.

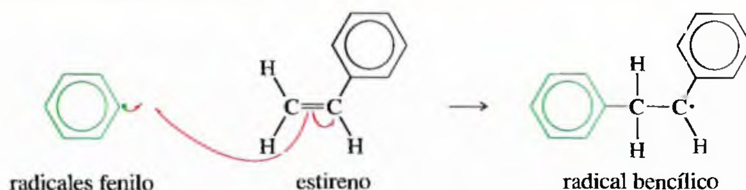


Un radical fenilo se adiciona al estireno y se obtiene un radical bencílico estabilizado por resonancia. Esta reacción inicia el crecimiento de la cadena polimérica. En cada paso de propagación se añade otra molécula de estireno a la cadena en crecimiento. Esta adición se produce con la orientación (regioquímica) que da lugar a otro radical bencilo estabilizado por resonancia.

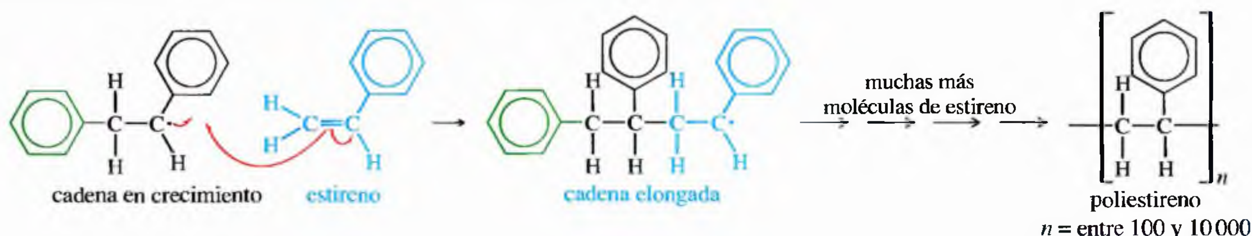
La cadena en crecimiento puede continuar con la adición de varios cientos o miles de unidades de estireno. La longitud de una cadena polimérica depende del número de adiciones de monómeros que se produzcan antes de que la etapa de terminación pare el proceso. Los polímeros fuertes, con masas moleculares elevadas, se obtienen en condiciones que favorezcan el rápido crecimiento de la cadena y minimicen los pasos de terminación. Eventualmente la reacción en cadena se para, bien por el acoplamiento de dos cadenas o por la reacción con una impureza (como el oxígeno), o simplemente por agotamiento del monómero.

MECANISMO Polimerización radicalaria

Paso de iniciación: el iniciador reacciona con el monómero para comenzar la cadena.



Paso de propagación: se añade otra molécula de monómero a la cadena.



PROBLEMA 26.1

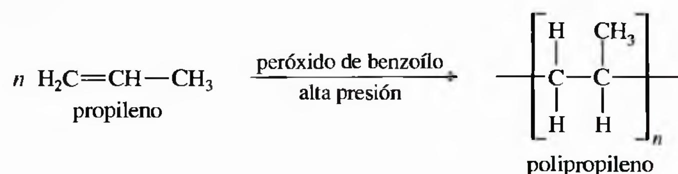
Represente el intermedio que se obtendría si la cadena en crecimiento se adicionara al otro extremo del doble enlace del estireno. Explique por qué el polímero final tiene grupos fenilo sustituidos en los átomos de carbono alternos en lugar de estar distribuidos al azar.

El etileno y el propileno también se polimerizan mediante polimerización de crecimiento de cadena radicalaria. Con el etileno, los intermedios radicalarios son menos estables, por lo que se requieren condiciones de reacción más fuertes. El etileno frecuentemente se polimeriza mediante iniciadores radicalarios a presiones de unas 3 000 atm y a temperaturas de unos 200°C. El producto obtenido, denominado *polietileno de baja densidad*, es el material que generalmente se utiliza para hacer bolsas de polietileno.

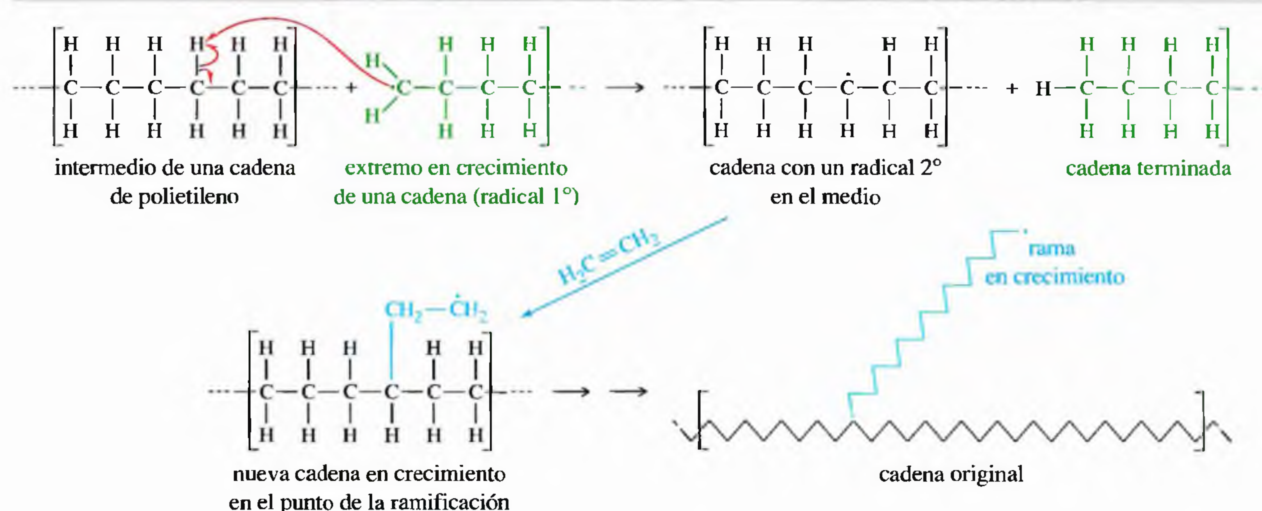
En presencia de determinados nutrientes, se puede inducir a las bacterias a producir valeratos y polihidroxibutiratos, que se procesan para obtener un copolímero denominado Biopol®. El Biopol® tiene propiedades similares a las del polipropileno, pero es biodegradable y no se obtiene a partir del petróleo.

PROBLEMA 26.2

Proponga un mecanismo para la reacción de las tres primeras unidades de propileno en la polimerización del propileno en presencia de peróxido de benzoílo.



Ramificación de la cadena por abstracción de hidrógeno El polietileno de baja densidad es blando y muy ligero, debido que está muy ramificado y a que su estructura es amorfa (el polietileno de alta densidad, que se tratará en la Sección 26.4, es mucho más duro, ya que su estructura de cadenas poliméricas lineales no ramificadas está más ordenada). La ramificación de las cadenas en el polietileno de baja densidad se debe a la abstracción de un átomo de hidrógeno de la parte interior de la cadena por un radical del extremo de una cadena. Así, una cadena nueva crece a partir del radical en el medio de la cadena. En la Figura 26.1 se representa la abstracción de un hidrógeno de una cadena de polietileno y el primer paso en el crecimiento de una cadena ramificada en este punto.



▲ **Figura 26.1**
La ramificación de la cadena se produce cuando el extremo en crecimiento de una cadena abstrae un átomo de hidrógeno de la parte intermedia de la misma. Una nueva ramificación crece hacia fuera de la cadena en este punto.

PROBLEMA 26.3

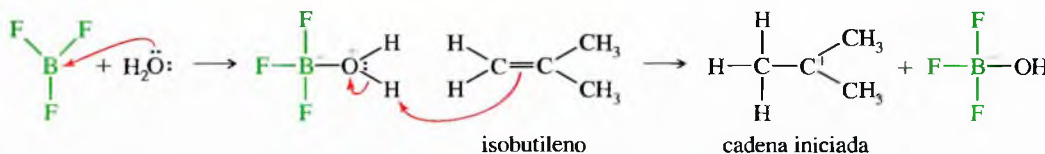
Proponga un mecanismo, utilizando como guía la Figura 26.1, que muestre la ramificación de la cadena durante la polimerización radicalaria del estireno. Hay dos tipos de hidrógenos alifáticos en la cadena de poliestireno, ¿cuál de los dos tipos de hidrógeno será abstraído con mayor probabilidad?

26.2B Polimerización catiónica

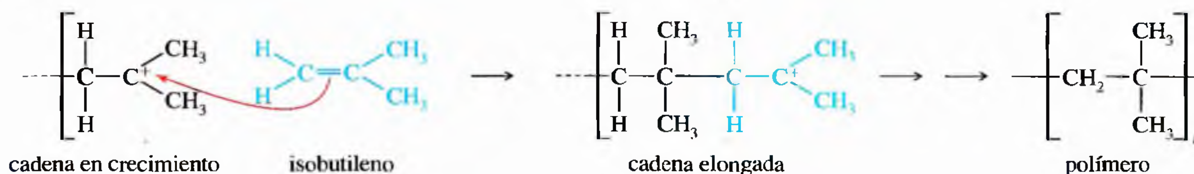
La **polimerización catiónica** se produce por un mecanismo similar al proceso radicalario, excepto en que implica a carbocationes como intermedios. Catalizadores fuertemente ácidos se utilizan para iniciar la polimerización catiónica. El BF_3 es un catalizador particularmente efectivo, que requiere una pequeña cantidad de agua o de metanol como co-catalizador. Incluso cuando se secan cuidadosamente los reactivos, hay la suficiente cantidad de agua presente para que se produzca el primer paso de iniciación del siguiente mecanismo:

MECANISMO Polimerización catiónica

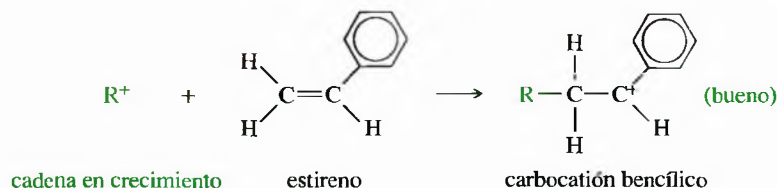
Pasos de iniciación: el catalizador protona al monómero, iniciando la cadena.

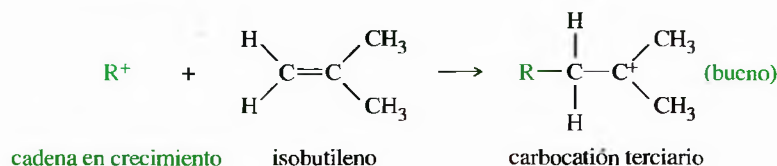


Paso de propagación: se añade otra molécula de monómero a la cadena.

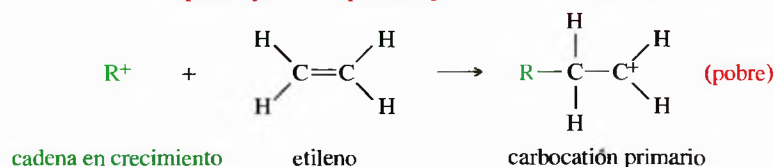


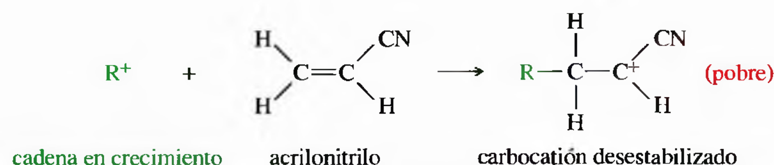
Monómeros eficientes para la polimerización catiónica





Monómeros poco eficientes para la polimerización catiónica





◀ **Figura 26.2**
La polimerización catiónica requiere la formación como intermedio de un carbocatión relativamente estable.

Una diferencia importante entre la polimerización catiónica y radicalaria es que el proceso catiónico necesita un monómero que forme un carbocatión relativamente estable cuando reaccione con el extremo catiónico de la cadena en crecimiento. Algunos monómeros forman intermedios más estables que otros; por ejemplo, el estireno y el isobutileno experimentan polimerización catiónica fácilmente, mientras que el etileno y el acrilonitrilo no polimerizan bien en estas condiciones. En la Figura 26.2 se comparan los intermedios implicados en estas polimerizaciones catiónicas.

PROBLEMA 26.4

El mecanismo dado para la polimerización catiónica del isobutileno indica que todas las moléculas de monómero se ensamblan con la misma orientación, dando lugar a un polímero con los grupos metilo en átomos de carbono alternos de la cadena. Explique por qué las moléculas de isobutileno no se adicionan con la orientación opuesta.

PROBLEMA 26.5

Sugiera cuál de los siguientes monómeros se polimerizaría bien si se trata con BF_3.
(a) cloruro de vinilo **(b)** propileno **(c)** α-cianoacrilato de metilo

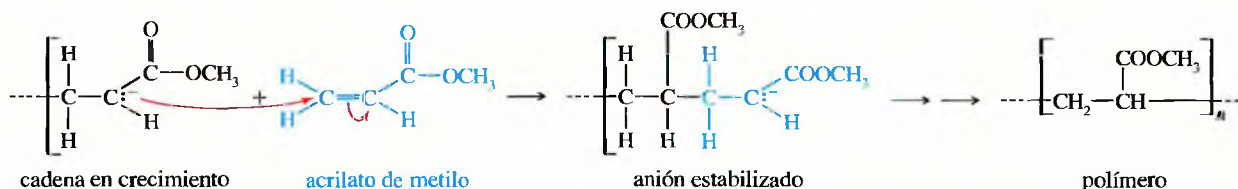
PROBLEMA 26.6

La ramificación de la cadena se produce en la polimerización catiónica con más facilidad que en la polimerización radicalaria. Proponga un mecanismo para indicar cómo se produce la ramificación en la polimerización catiónica del estireno. Sugiera por qué el isobutileno podría ser mejor monómero para la polimerización catiónica que el estireno.

26.2C Polimerización aniónica

La **polimerización aniónica** tiene lugar a través de carbaniones como intermedios. La polimerización aniónica efectiva requiere un monómero que produzca un carbanión estabilizado cuando reaccione con el extremo aniónico de la cadena en crecimiento. Un buen monómero para la polimerización aniónica debería contener al menos un grupo sustractor de electrones fuerte, como el grupo carbonilo, ciano o nitro. En la siguiente reacción se muestra el paso de alargamiento de la cadena en la polimerización del acrilato de metilo. Se puede observar cómo la etapa de alargamiento de cadena de una polimerización aniónica es una adición conjugada a un aceptor de Michael (Sección 22.18).

Etapa de crecimiento de cadena en una polimerización aniónica



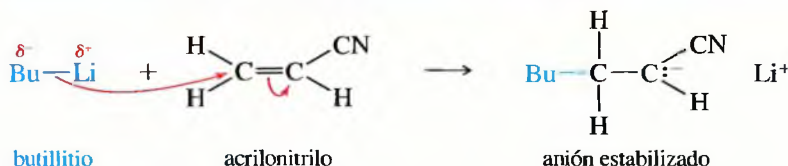
PROBLEMA 26.7

Represente las formas importantes de resonancia del anión estabilizado que se forma en la polimerización aniónica del acrilato de metilo.

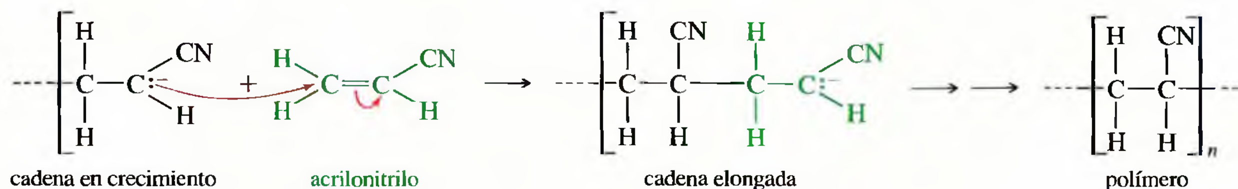
La polimerización aniónica generalmente se inicia por la acción de un reactivo similar a un carbanión fuerte, como un reactivo organolítico o un reactivo de Grignard. La adición conjugada del iniciador a la molécula de monómero inicia el crecimiento de la cadena. En las condiciones de polimerización, no hay ninguna fuente de protones disponible, por lo que hay muchas unidades de monómero que reaccionan antes de que el carbanión sea protonado. En las reacciones siguientes se representa una polimerización aniónica de acrilonitrilo, iniciada por butillitio, para dar lugar a Orlón®.

MECANISMO Polimerización aniónica

Paso de iniciación: el iniciador se adiciona al monómero para formar un anión.

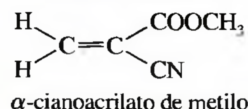


Paso de propagación: otra molécula de monómero se inserta en la cadena.



PROBLEMA 26.8

El α-cianoacrilato de metilo (Super Glue®) se polimeriza fácilmente, incluso en presencia de bases débiles. Represente un mecanismo para su polimerización, catalizada por una base, y explique por qué esta polimerización es tan rápida y tan fácil.



α-cianoacrilato de metilo

PROBLEMA 26.9

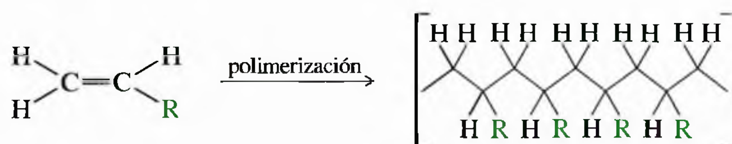
La ramificación de las cadenas no es tan común en la polimerización aniónica como en la polimerización radicalaria y en la polimerización catiónica.

(a) Proponga un mecanismo para la ramificación de las cadenas en la polimerización del acrilonitrilo.

(b) Compare las estabilidades relativas de los intermedios en este mecanismo con los que se representaron para la ramificación de las cadenas en la polimerización catiónica del estireno (Problema 26.6). Explique por qué la ramificación de las cadenas es menos común en esta polimerización aniónica.

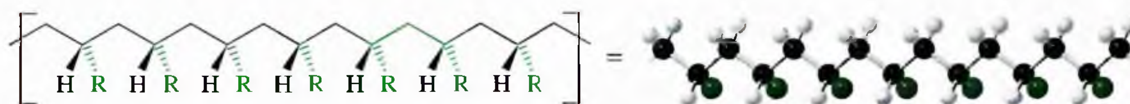
26.3 Estereoquímica de los polímeros

La polimerización de crecimiento de cadena de los alquenos generalmente da lugar a una disposición enlazante cabeza-cola, con los sustituyentes en carbonos alternos de la cadena polimérica. A continuación se representará esta disposición de enlace para un polialqueno genérico. A pesar de que la cadena polimérica está unida por enlaces simples (y puede experimentar cambios conformacionales), se muestra en la conformación más estable (todo *anti*).

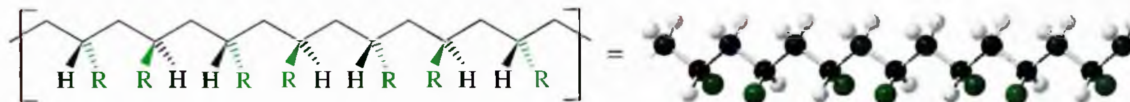


La estereoquímica de los grupos laterales (R) del polímero tiene un efecto importante en las propiedades del polímero. El polímero tiene muchos centros quirales, lo que aumenta la posibilidad de que se formen millones de estereoisómeros. Los polímeros se agrupan en tres clases, de acuerdo con su estereoquímica predominante. Si los grupos laterales se encuentran principalmente al mismo lado de la cadena polimérica, al polímero se le denomina **isotáctico** (del griego *iso*, «mismo» y *tactic*, «orden»). Si los grupos laterales se encuentran alternados a un lado y a otro de la cadena, al polímero se le denomina **sindiotáctico** (del griego «orden alternante»). Si los grupos laterales se encuentran distribuidos al azar a los lados de la cadena polimérica, al polímero se le denomina **atáctico** (del griego «sin orden»). En muchos casos, los polímeros isotácticos y sindiotácticos son mucho más fuertes y más resistentes al calor que los polímeros con disposición atáctica. En la Figura 26.3 se representan estos tres tipos de polímeros.

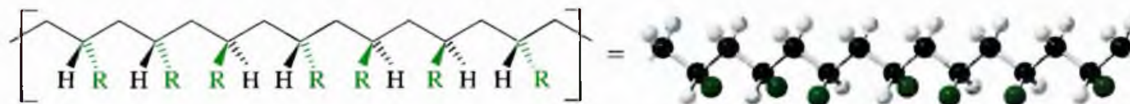
Polímero isotáctico (grupos laterales al mismo lado de la cadena)



Polímero sindiotáctico (grupos laterales en lados alternos de la cadena)



Polímero atáctico (grupos laterales situados al azar a los lados de la cadena)



▲ **Figura 26.3**
Tres formas estereoquímicas de los polímeros de adición.

PROBLEMA 26.10

Represente las estructuras del poli(acrilonitrilo) isotáctico y del poliestireno sindiotáctico.

26.4 Control estereoquímico de la polimerización. Catalizadores de Ziegler-Natta

Para cada polímero en particular, las tres formas estereoquímicas tienen propiedades diferentes. En la mayoría de los casos, los polímeros estereoregulares isotácticos y sindiotácticos son más fuertes y más duros debido a su mayor cristalinidad (disposición de empaquetamiento regular). Las condiciones en las que se produce la polimerización con frecuencia controlan la estereoqufmica del polímero. Las polimerizaciones aniónicas son las más estereoselectivas y generalmente dan lugar a polímeros isotácticos o sindiotácticos, dependiendo de la naturaleza del grupo lateral. La estereoselectividad de las polimerizaciones catiónicas depende del catalizador y de las condiciones de reacción. En las polimerizaciones radicalarias las disposiciones de las cadenas sustituyentes se producen prácticamente al azar, dando lugar a polímeros atácticos ramificados.

En 1953, Karl Ziegler y Giulio Natta descubrieron que los iniciadores de aluminio-titanio catalizaban la polimerización de los alquenos, teniendo principalmente dos ventajas sobre otros catalizadores:

1. La polimerización es completamente estereoespecífica. Se puede obtener la forma isotáctica o la forma sindiotáctica seleccionando el catalizador Ziegler-Natta apropiado.
2. Como los intermedios están estabilizados por el catalizador, se produce muy poca abstracción de hidrógeno. Los polímeros resultantes son lineales, prácticamente sin ramificaciones.

Un **catalizador de Ziegler-Natta** es un complejo organometálico que con frecuencia contiene titanio y aluminio. Un catalizador característico se forma añadiendo una solución de $TiCl_4$ (tetracloruro de titanio) a una solución de $(CH_3CH_2)_3Al$ (trietil aluminio). Esta mezcla, a continuación, se «envejece» calentándola aproximadamente durante una hora. La estructura precisa del catalizador activo no se conoce, pero parece que el átomo de titanio forma un complejo con la cadena de polímero en crecimiento y con una molécula de monómero. El monómero se une al extremo de la cadena (que permanece complejado con el catalizador), dejando al átomo de titanio con un sitio libre para la complejación con la siguiente molécula de monómero.

Con un catalizador de Ziegler-Natta, se puede producir *polietileno de alta densidad* (o polietileno *lineal*) con cadenas que prácticamente no contengan ramificaciones y sean mucho más fuertes que las del polietileno de baja densidad. Utilizando catalizadores de Ziegler-Natta se producen varios tipos de polímeros con propiedades mejoradas. En 1963, Ziegler y Natta recibieron el premio Nobel por este trabajo que revolucionó la industria de los polímeros en sólo diez años.

26.5 Gomas naturales y sintéticas

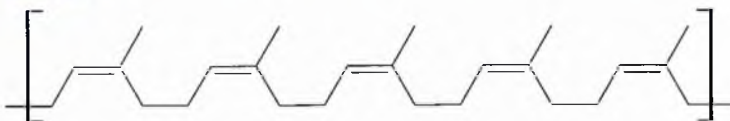
El caucho natural se aísla a partir de un fluido blanco, denominado **látex**, que se segrega en los cortes realizados en la corteza del árbol *Hevea brasiliensis*, o árbol del caucho de Sudamérica. Hay otras plantas que también segregan este polímero. Joseph Priestly utilizó la palabra **caucho** por primera vez y usó el producto natural para «borrar» los errores que hacía al escribir con un lápiz (precursor de las actuales gomas de borrar). El caucho natural es blando y pegajoso. Un escocés emprendedor, Charles Macintosh, encontró que el caucho era un buen revestimiento para los impermeables que se utilizaban para la lluvia. Sin embargo, el caucho natural no es fuerte o elástico, por lo que su utilización estaba limitada al revestimiento de los impermeables, y otros materiales o tejidos resistentes.

Estructura del caucho natural De la misma forma que otros derivados de las plantas, el caucho natural es un terpeno formado por unidades de isopreno (Sección 25.8). Se puede imaginar la alineación de muchas moléculas de isopreno en conformación *s-cis* y el movimiento de los pares de electrones como se representa a continuación, y se obtendrá una estructura similar a la del caucho natural. Este polímero se obtiene a partir de la adición 1,4 a cada molécula de isopreno, con todos los dobles enlaces en configuración *cis*. Al caucho natural también se le denomina *cis*-1,4-poliisopreno.

Polimerización imaginaria de unidades de isopreno



Caucho natural





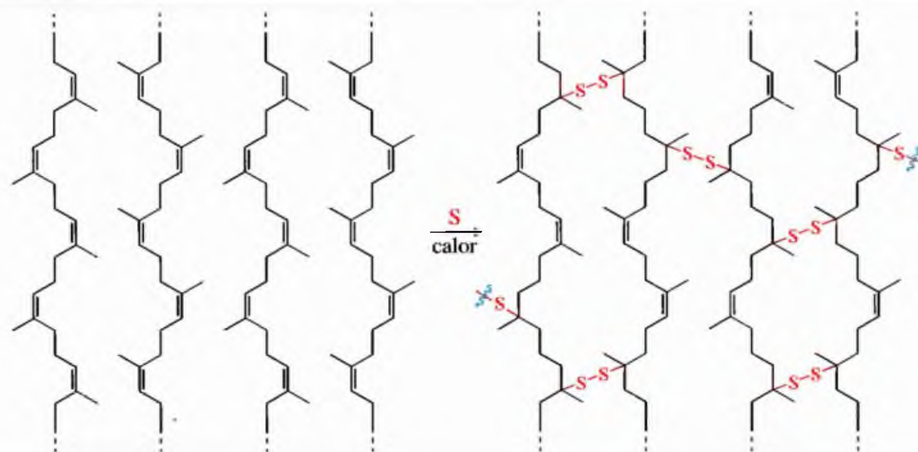
Látex blanco goteando por un corte hecho en la corteza de un árbol de caucho, en una plantación de caucho de Malasia.

Vulcanización: uniones cruzadas o entrecruzamiento del caucho En 1839, Charles Goodyear accidentalmente derramó una mezcla de caucho natural y azufre en un horno caliente. Se sorprendió al comprobar que el caucho se había transformado en fuerte y elástico. Este descubrimiento encaminó al proceso que Goodyear denominó **vulcanización**, en honor al dios romano del fuego y a los volcanes. El caucho vulcanizado es mucho menos blando y más elástico que el caucho natural. Resiste temperaturas relativamente altas sin reblandecerse, y sigue siendo flexible y elástico cuando se enfría.

La vulcanización también permite hacer objetos y materiales que adoptan formas complicadas como los neumáticos de caucho. En la fabricación de estos neumáticos se procede como sigue: el caucho natural, parecido a la masilla, se mezcla fácilmente con azufre, se le da forma sobre unos nervios o alambres de acero que actúan como soporte, y se coloca en un molde. Se cierra el molde y se calienta, con lo que la masa pegajosa de caucho y alambre se vulcaniza para dar lugar a una carcasa o neumático elástico y fuerte.

A nivel molecular, en la vulcanización se producen uniones cruzadas de las cadenas de *cis*-1,4-poliisopreno mediante enlaces disulfuro (—S—S—), de forma similar a los puentes de cisteína que unen péptidos (Sección 24.8C). En el caucho vulcanizado, las cadenas poliméricas se unen unas con otras, por lo que ya no se pueden deslizar. Cuando se tensa el material, las cadenas se estiran, pero las uniones cruzadas evitan que se rompan. Cuando se libera la tensión, las cadenas vuelven a sus conformaciones plegadas de menor longitud y el material recobra su forma original. En la Figura 26.4 se representa la estructura del caucho antes y después de la vulcanización.

Se puede preparar caucho con un gran intervalo de propiedades físicas controlando la cantidad de azufre que se utiliza en la vulcanización. El caucho bajo en azufre (entre el 1 y el 3% de azufre) es blando y elástico, y es útil para hacer bandas de caucho y tubos internos. El caucho con un contenido medio en azufre (entre el 3 y el 10% de azufre) es algo más duro, pero todavía es flexible, por lo que es muy útil para fabricar neumáticos. Al caucho con un contenido alto en azufre (entre 20 y 30% de azufre) se le denomina *caucho duro* y se utilizaba como plástico sintético duro.



◀ **Figura 26.4**
En la vulcanización del caucho se introducen uniones cruzadas de puentes disulfuro entre las cadenas de poliisopreno. Las uniones cruzadas dan lugar a un material elástico más fuerte que no se rompe cuando se tensa.



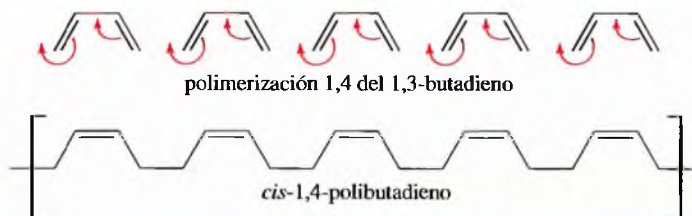
Wallace Carothers, inventor del Nylon®, estira un trozo de caucho sintético en su laboratorio de la compañía DuPont.

PROBLEMA 26.11

(a) Represente la estructura de la gutapercha, caucho natural con todos sus dobles enlaces en configuración *trans*.

(b) Sugiera por qué la gutapercha no es elástica, incluso después de ser vulcanizada.

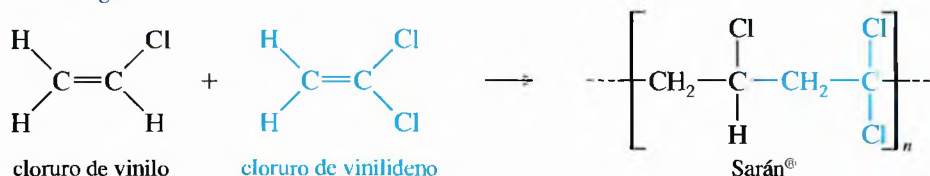
Caucho sintético Hay muchas formas diferentes de obtener un **caucho sintético**, pero la más sencilla es formar un polímero del 1,3-butadieno. El catalizador especializado de Ziegler-Natta puede producir polímeros del 1,3-butadieno, en los que la adición 1,4 tiene lugar en cada unidad de butadieno y todos los dobles enlaces resultantes son *cis*. Este polímero tiene propiedades similares a las del caucho natural y puede ser vulcanizado de la misma forma.



26.6 Copolímeros de dos o más monómeros

Todos los polímeros que se han estudiado hasta ahora son **homopolímeros**, polímeros obtenidos a partir de unidades de monómeros idénticas. Muchos materiales poliméricos son **copolímeros**, obtenidos por polimerización de dos o más monómeros diferentes. En muchos casos, se eligen los monómeros para que se puedan añadir de forma selectiva y alternada. Por ejemplo, cuando se induce la polimerización de una mezcla de cloruro de vinilo y cloruro de vinilideno (1,1-dicloroetileno), la cadena de crecimiento adiciona preferentemente el monómero que *no* está en el extremo de la cadena (es decir, que no ha sido previamente ensamblado). Esta reacción selectiva da lugar al copolímero alterno *Sarán*®, que se utiliza en forma de película para envolver los alimentos.

Reacción global



Algunos polímeros pueden formarse mediante la mezcla y el ensamblaje de tres o más monómeros, dando lugar a productos con las propiedades deseadas. Por ejemplo, el acrilonitrilo, el butadieno y el estireno se copolimerizan para dar lugar al plástico ABS[1], un material fuerte, duro y resistente que se utiliza para hacer parachoques, cascos y otros artículos que han de resistir impactos fuertes.

PROBLEMA 26.12

El isobutileno y el isopreno copolimerizan para dar lugar a «caucho de butilo». Represente la estructura de la unidad de repetición en el caucho de butilo, suponiendo que los dos monómeros se alternan.

26.7 Condensación de polímeros

Los polímeros de condensación se obtienen a partir de la formación de uniones éster o amido entre moléculas difuncionales. La reacción se denomina polimerización de **crecimiento por pasos**. Cualquiera de las dos moléculas de monómero puede reaccionar para formar un dímero, los dímeros pueden condensar para formar tetrámeros y así sucesivamente. Cada condensación es un *paso* individual en el crecimiento del polímero y no hay reacción en cadena. Se conocen muchos tipos de polímeros de condensación, pero se estudiarán los cuatro tipos más comunes: poliamidas, poliésteres, policarbonatos y poliuretanos.

[1] *Nota de los traductores:* ABS es el acrónimo de los términos ingleses Acrylonitrile Butadiene Styrene.

26.7A Poliamidas: Nylon®

Cuando Wallace Carothers de DuPont descubrió el Nylon en 1938, se abrió la puerta a una nueva era de fibras textiles. En aquel tiempo, el hilo que se utilizaba para fabricar los tejidos se obtenía a partir de las fibras de origen animal como la lana o la seda, y de origen vegetal como el algodón, el lino, el esparto, etc. Estas fibras se unían por fricción y se les añadía un apresto, pero eran débiles, se pudrían y se deshacían. La seda (proteína) era la fibra más fuerte que se conocía, por lo que Carothers pensó que un polímero enlazado por uniones amido podría ser tan fuerte como la seda. Así, se elaboró el Nylon que era un tipo de fibra completamente nuevo, fuerte y duradero, y se podía fundir y extrudir dando lugar a fibras fuertes y continuas que no se pudrían. Los hilos obtenidos a partir de las fibras continuas de Nylon son muchos más fuertes que los materiales naturales y pueden ser más finos. La disponibilidad de este hilo delgado y fuerte hizo posible la obtención de cuerdas más fuertes, tejidos finos y medias para la mujer casi invisibles que se llamaban «Nylones».

Microfotografía realizada con un microscopio electrónico de barrido de las fibras de una media de Nylon. Las medias finas requieren fibras continuas y largas, de diámetro pequeño y de gran resistencia (ampliación 150X).

Nylon es el nombre común de las poliamidas. Las **poliamidas** generalmente se obtienen a partir de las reacciones entre diácidos y diaminas. La poliamida más frecuente es la denominada Nylon 6,6, ya que se obtiene mediante la reacción de un diácido de seis carbonos (ácido adípico) con una diamina de seis carbonos. La diamina de seis carbonos, denominada sistemáticamente *1,6-hexanodiamina*, se denomina comúnmente *hexametilendiamina*. Cuando se mezcla el ácido adípico con hexametilendiamina, tiene lugar una reacción de transferencia de protones que da lugar a un sólido blanco denominado *sal de Nylon*. Cuando se calienta la sal de Nylon a 250°C, se elimina agua en forma gaseosa y se obtiene Nylon fundido. El Nylon fundido se moldea a su forma sólida o se extrude a través de un hilador para obtener una fibra.

$$HO-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(CH_2)_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH \;+\; H_2N-(CH_2)_6-NH_2 \longrightarrow \begin{matrix} {}^-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(CH_2)_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O^- \\ H_3\overset{+}{N}-(CH_2)_6-\overset{+}{N}H_3 \end{matrix}$$

ácido adípico — hexametilendiamina — sal de Nylon

calor

$$\cdots\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(CH_2)_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}\left[-NH-(CH_2)_6-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(CH_2)_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\right]_n NH-(CH_2)_6-NH\cdots$$

poli(hexametileno adipamida), denominada Nylon 6,6

También se puede obtener Nylon a partir de un solo monómero que tenga un grupo amino en un extremo y un grupo ácido en el otro. Esta reacción es similar a la polimerización de los α-aminoácidos para dar lugar a las proteínas. El Nylon 6 es un polímero de este tipo, obtenido a partir de un aminoácido de seis carbonos: ácido 6-aminohexanoico (ácido ε-aminocaproico). Esta síntesis comienza a partir de la ε-caprolactama. Cuando se calienta la ε-caprolactama con una pequeña cantidad de agua, parte de caprolactama se hidroliza y forma el aminoácido libre. Si se continúa calentando se condensa y polimeriza a Nylon 6 fundido. El Nylon 6 (también denominado *Perlón*®) se utiliza para la obtención de fibras flexibles y fuertes para cordeles, cuerdas de guitarra y nervios de los neumáticos de las ruedas de los coches.

$$\varepsilon\text{-caprolactama} \underset{}{\overset{H_2O,\ calor}{\rightleftharpoons}} H_3\overset{+}{N}-(CH_2)_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O^-$$

ε-caprolactama — ácido ε-aminocaproico

calor, $-H_2O$

$$\cdots NH-(CH_2)_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-(CH_2)_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}\left[-NH-(CH_2)_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\right]_n NH-(CH_2)_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}\cdots$$

poli(ácido 6-aminohexanoico), denominado Nylon 6 o Perlón®

PROBLEMA 26.13

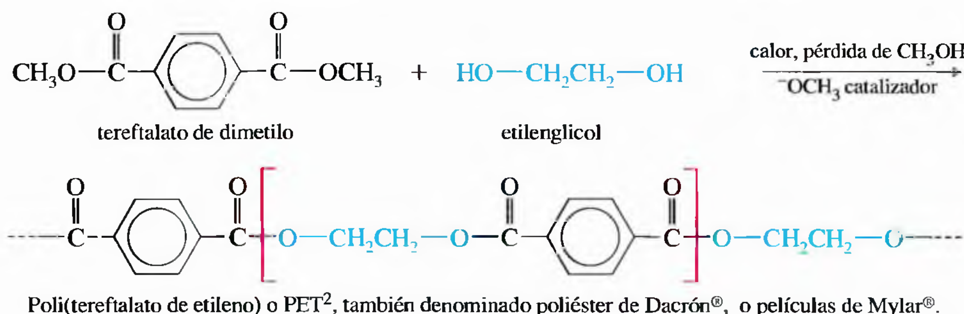
(a) El *Nómex*®, un tejido fuertemente resistente al fuego, es una poliamida que se obtiene a partir del ácido *meta*-ftálico y del *meta*-diaminobenceno. Represente la estructura del Nómex®.

(b) El *Kevlar*®, obtenido a partir del ácido tereftálico (ácido *para*-ftálico) y del *para*-diaminobenceno, se utiliza para la obtención de nervios de neumáticos y chalecos antibalas. Represente la estructura del Kevlar®.

26.7B Poliésteres

La introducción de las fibras de **poliéster** ha producido uno de los mayores cambios en la forma de cuidar la ropa. Casi todos los tejidos modernos que no se arrugan deben su comportamiento al poliéster, mezclado frecuentemente con otras fibras. Estas mezclas de poliésteres han reducido o eliminado la necesidad de almidonar y de planchar la ropa para conseguir una superficie lisa que mantenga su forma.

El poliéster más frecuente es el *Dacrón*®, polímero del ácido tereftálico (ácido *para*-ftálico o ácido benceno-1,4-dicarboxílico) y el etilenglicol. En principio, este polímero se podría obtener mezclando el diácido con el etilenglicol y calentando la mezcla para eliminar el agua, sin embargo, en la práctica, se obtiene un producto mejor mediante un proceso de transesterificación (Sección 21.5). Se calienta el éster dimetílico del ácido tereftálico a unos 150°C con etilenglicol; se elimina metanol, en forma gaseosa, lo que hace que la reacción se complete. El producto fundido se transforma en fibras de Dacrón®, o en películas de *Mylar*®.



Poli(tereftalato de etileno) o PET[2], también denominado poliéster de Dacrón®, o películas de Mylar®.

La fibra de Dacrón® se utiliza para hacer tejidos y cuerdas o «nervios» para los neumáticos, y las películas de Mylar® se utilizan para hacer cintas magnéticas para magnetófonos. La película de Mylar® es fuerte, flexible y resistente a la degradación por la luz ultravioleta. El Mylar® aluminizado se utilizó para el satélite Echo, un globo de grandes dimensiones que se puso en órbita alrededor de la Tierra como reflector gigante. El poli(tereftalato de etileno) también se extrude y sopla en forma fundida para obtener botellas de plástico (para agua mineral y bebidas refrescantes, entre otros productos), de las cuales se venden miles de millones cada año.

Un poliéster de la ε-caprolactona se utiliza para obtener materiales bioabsorbibles para utilizarlos en el cuerpo; por ejemplo, los hilos de sutura que utilizan los cirujanos se pueden obtener a partir de poli (ε-caprolactona).

PROBLEMA 26.14

El poliéster *Kodel*® se forma por la transesterificación del tereftalato de dimetilo con 1,4-di(hidroximetil)ciclohexano. Represente la estructura del Kodel®.

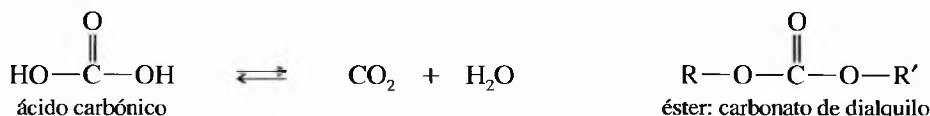
PROBLEMA 26.15

La resina *Glyptal*® es un polímero sólido, fuerte, que se utiliza como matriz para piezas de aparatos electrónicos. El Glyptal® se obtiene a partir del ácido tereftálico y de la glicerina. Represente la estructura del Glyptal®, y explique su remarcada fuerza y rigidez.

26.7C Policarbonatos

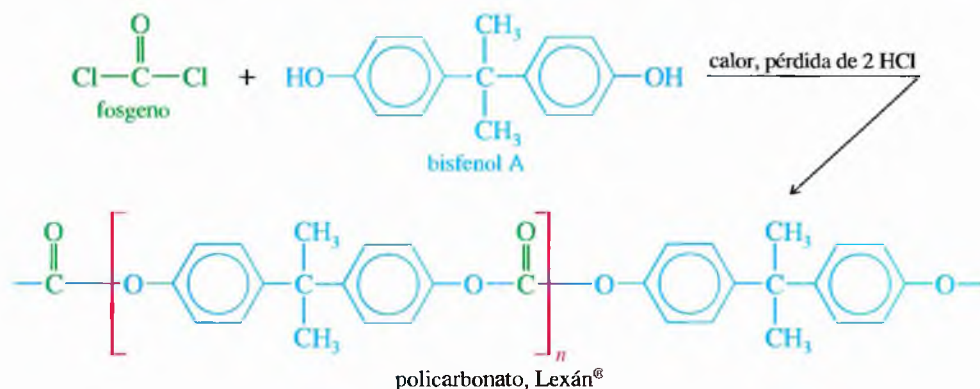
Un *carbonato* de dialquilo o de diarilo es un éster del ácido carbónico. El ácido carbónico tiene una existencia muy efímera y se encuentra en equilibrio con el dióxido de carbono y el agua, pero sus ésteres son bastante estables (Sección 21.16).

[2] *Nota de los traductores:* el término PET corresponde al acrónimo de los términos ingleses **P**oly(**E**thylene**T**erephthalate).



El ácido carbónico es un diácido y con dioles apropiados puede formar poliésteres. Por ejemplo, cuando el fosgeno (dicloruro del ácido carbónico) reacciona con un diol, el producto es un policarbonato (poliéster). En la siguiente ecuación se muestra la síntesis del policarbonato Lexán®: material incoloro, claro y fuerte que se utiliza en los vidrios blindados y en los cascos para pilotos de motocicletas. El diol que se utiliza para la obtención de Lexán® es un fenol denominado *bisfenol A*, intermedio frecuente en la síntesis de poliésteres y poliuretanos.

El policarbonato es un material claro, duro, que resiste esterilizaciones sucesivas. A estas propiedades se debe que sea ampliamente utilizado en utensilios médicos como filtros de sangre, instrumentos quirúrgicos y componentes intravenosos.



policarbonato, Lexán®

PROBLEMA 26.16

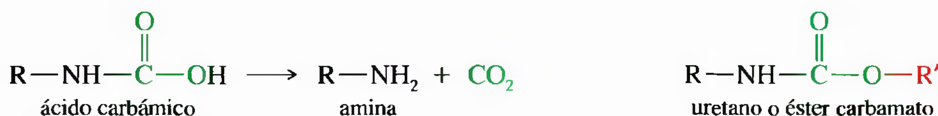
Proponga un mecanismo para la reacción del bisfenol A con fosgeno.

PROBLEMA 26.17

El bisfenol A se obtiene a gran escala mediante la condensación del fenol con acetona. Sugiera un catalizador apropiado y proponga un mecanismo para esta reacción. (*Sugerencia:* ésta es una condensación ya que se unen tres moléculas con la pérdida de agua.)

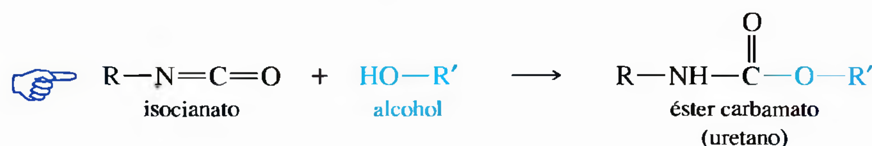
26.7D Poliuretanos

Un *uretano* (Sección 21.16) es un éster del ácido carbámico N-sustituido (R—NH—COOH, semiamida del ácido carbónico). Los ácidos carbámicos son inestables, se descomponen rápidamente a aminas y a CO_2; sin embargo, sus ésteres (los uretanos) son bastante estables.

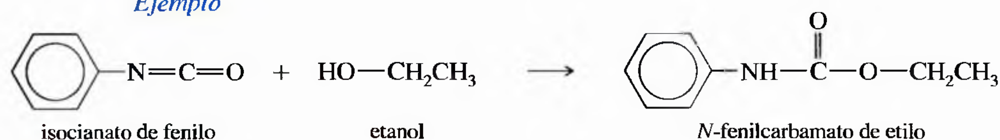


Como los ácidos carbámicos son inestables, para la obtención de uretanos no se pueden utilizar los procedimientos de esterificación normales. Los uretanos generalmente se obtienen tratando un *isocianato* con un alcohol o un fenol. La reacción es muy exotérmica y da lugar a un rendimiento cuantitativo de éster carbamato. En la siguiente reacción se muestra la formación de *N*-fenilcarbamato de etilo.

Los condones de látex producen severas alergias en algunas personas, y se deterioran con el tiempo o en contacto con lubricantes oleosos o pomadas. Los "condones plásticos" hechos con poliuretano producen menos reacciones alérgicas. Estos materiales de poliuretano se pueden utilizar con lubricantes oleosos o acuosos, y se deterioran menos cuando están almacenados.



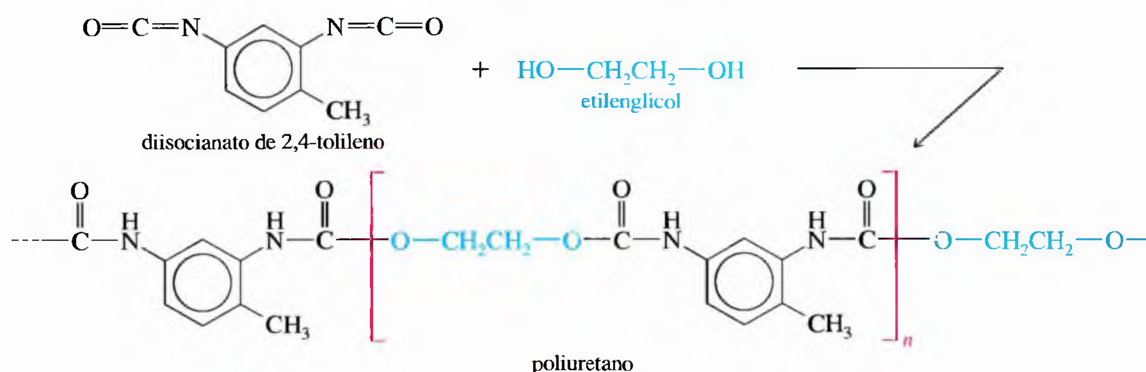
Ejemplo



PROBLEMA 26.18

Proponga un mecanismo para la reacción del isocianato de fenilo con etanol.

Un **poliuretano** se obtiene cuando un diol reacciona con un diisocianato, compuesto con dos grupos isocianato. El compuesto que se representa a continuación, denominado comúnmente *diisocianato de 2,4-tolileno*[3], se suele utilizar con frecuencia para obtener poliuretanos. Cuando se añade etilenglicol u otro diol a diisocianato de tolueno, una condensación rápida da lugar al poliuretano. Frecuentemente se suelen añadir a la mezcla de reacción líquidos de bajo punto de ebullición, como el butano. El calor que se desprende en la polimerización hace que el líquido volátil se evapore, produciendo burbujas que transforman el líquido viscoso en una masa de espuma de poliuretano[4].



PROBLEMA 26.19

Explique por qué la adición de una pequeña cantidad de glicerina a la mezcla de polimerización da lugar a una espuma de poliuretano más rígida.

PROBLEMA 26.20

Represente la estructura del poliuretano formado a partir de la reacción del diisocianato de 2,4-tolileno con bisfenol A.

26.8 Estructura y propiedades de los polímeros

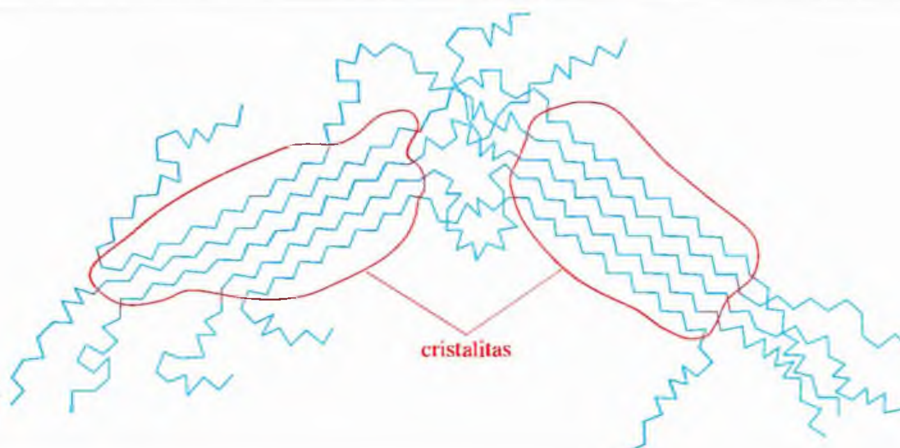
A pesar de que los polímeros son moléculas muy largas, se puede explicar sus propiedades químicas y físicas a partir de los conocimientos que se tienen de moléculas más pequeñas. Por ejemplo, cuando se derrama una sustancia básica en unos pantalones de poliéster, el tejido se debilita ya que la base hidroliza algunas de las uniones éster. Las propiedades físicas de los polímeros también se pueden explicar a partir de los conceptos que ya se han estudiado con anterioridad. A pesar de que los polímeros no cristalizan o se funden como las moléculas pequeñas, en un polímero se pueden detectar zonas cristalinas y se puede medir la temperatura a la que funden estas zonas cristalinas. En esta sección, se explicará brevemente algunos de los aspectos importantes de la cristalinidad y del comportamiento térmico de los polímeros.

26.8A Cristalinidad de los polímeros

Los polímeros no suelen tener las características cristalinas de otros compuestos orgánicos, pero muchos tienen regiones cristalinas microscópicas denominadas **cristalitas**. Un

[3] *Nota de los traductores:* los diisocianatos que se utilizan normalmente en la industria para obtener poliuretanos son el diisocianato de 2,4-tolileno y el diisocianato de 2,6-tolileno, comúnmente denominados 2,4-TDI y 2,6-TDI, respectivamente (acrónimos de los términos ingleses 2,4- y 2,6-TolylenDiIsocyanate).

[4] *Nota de los traductores:* la espuma de poliuretano al enfriarse da lugar a un material esponjoso expandido de baja densidad, y con gran capacidad como aislante térmico y amortiguador mecánico.



◀ **Figura 26.5**
Las cristalitas son áreas de estructura cristalina dentro de la gran masa de un polímero sólido.

polímero regular que se empaquete en retículos cristalinos será altamente cristalino y, generalmente, será más denso, más fuerte y más rígido que un polímero similar con un grado de **cristalinidad** más bajo. En la Figura 26.5 se representa cómo se disponen las cadenas poliméricas, en líneas paralelas, en áreas cristalinas dentro de un polímero.

En el polietileno se puede observar cómo afecta la cristalinidad a las propiedades físicas de un polímero. La polimerización radicalaria da lugar a polietileno altamente ramificado, de baja densidad, que forma cristales muy pequeños ya que la ramificación al azar de la cadena destruye la regularidad de las cristalitas. El polietileno, no ramificado, de alta densidad, se obtiene utilizando un catalizador Ziegler-Natta. La estructura *lineal* de un material de alta densidad se empaqueta con más facilidad en un retículo cristalino, por lo que forma cristalitas más grandes y más estables. Se dice que el polietileno de alta densidad tiene un grado más alto de cristalinidad, por lo tanto es más denso, más resistente y más rígido que el polietileno de baja densidad.

La estereoquímica también afecta a la cristalinidad de un polímero. Los polímeros isotácticos y sindiotácticos estereoregulares generalmente son más cristalinos que los polímeros atácticos. Eligiendo cuidadosamente el catalizador, se puede obtener un polímero lineal con estereoquímica isotáctica o sindiotáctica.

26.8B Propiedades térmicas

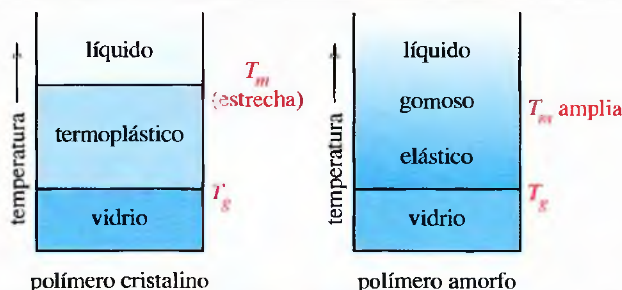
A temperaturas bajas, los polímeros de cadena larga tienen estructura frágil vítrea. Son sólidos, no son flexibles y un impacto fuerte hace que se fracturen. Cuando se aumenta la temperatura, el polímero alcanza la **temperatura de transición vítrea,** T_g. A temperaturas superiores a T_g, el polímero altamente cristalino se hace flexible y moldeable, se denomina **termoplástico,** ya que la acción del calor lo convierte en plástico (moldeable). Si la temperatura se sigue elevando, el polímero alcanza la **temperatura de fusión cristalina,** T_m. A esta temperatura, las cristalitas se funden y las moléculas individuales pueden deslizarse unas sobre otras.

Los medicamentos a veces se incluyen dentro de materiales poliméricos solubles en agua para controlar la velocidad de la liberación del medicamento. El polímero se degrada lentamente en el cuerpo, en un tiempo determinado, a una velocidad predecible, y el medicamento se libera gradualmente.

A temperaturas superiores a T_m, el polímero es un líquido viscoso y se puede extrudir a través de hiladoras para formar fibras. Las fibras se enfrían inmediatamente en agua para formar cristalitas y, a continuación, se tensan (extienden) para que las cristalitas estén orientadas en la dirección de la fibra, lo que aumenta su resistencia mecánica.

Los polímeros de cadena larga con cristalinidad baja (denominados **polímeros amorfos**) cuando se calientan por encima de la temperatura de transición vítrea se vuelven elásticos. El calentamiento posterior hace que sean más elásticos y menos sólidos, hasta que se transforman en un líquido viscoso sin un punto de fusión definido. En la Figura 26.6 se comparan las propiedades térmicas de los polímeros de cadena larga cristalinos y amorfos.

Estas transiciones de fase sólo se aplican a los polímeros de cadena larga. Los polímeros con uniones cruzadas o entrecruzamientos tienen más probabilidad de permanecer elásticos y de no fundirse hasta que la temperatura sea tan alta que el polímero comience a descomponerse.

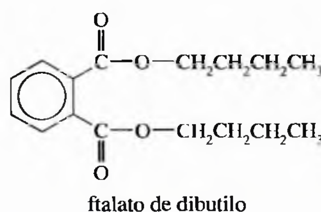


▶ **Figura 26.6**
Los polímeros de cadena larga cristalinos y amorfos presentan propiedades físicas diferentes cuando se calientan.

26.8C Plastificantes

En muchos casos, un polímero tiene las propiedades adecuadas para un uso determinado, pero es demasiado frágil —bien porque su temperatura de transición (T_g) es superior a la temperatura ambiente o porque el polímero es altamente cristalino—. En muchos casos, la adición de un **plastificante** hace que el polímero sea más flexible. Un plastificante es un líquido no volátil que se disuelve en el polímero, disminuyendo las atracciones entre las cadenas poliméricas y permitiendo que se deslicen unas sobre otras. El efecto global del plastificante es la reducción de la cristalinidad del polímero y su temperatura de transición (T_g).

Un polímero al que se le añade plastificante con frecuencia es el poli(cloruro de vinilo)[5]. La forma atáctica más frecuente tiene un valor de T_g de unos 80°C, muy por encima de la temperatura ambiente. Sin plastificante, el «vinilo» es rígido y frágil. El ftalato de dibutilo (*véase* la estructura en el margen) se añade al polímero para disminuir la temperatura de transición a unos 0°C. Este material «plastificado» puede formar una película flexible, algo elástica, que se utiliza para hacer los impermeables de vinilo, zapatos e incluso botas; sin embargo, el ftalato de dibutilo es ligeramente volátil, por lo que se evapora gradualmente. El vinilo plastificado pierde gradualmente la plasticidad, y se transforma en duro y frágil.



ftalato de dibutilo

Glosario del Capítulo 26

Catalizador de Ziegler-Natta Cualquiera de los catalizadores que contienen complejos de titanio y aluminio, y que se utilizan en la polimerización de adición. Los catalizadores de Ziegler-Natta, en la mayoría de los casos, dan lugar a polímeros estereoregulares (isotácticos o sindiotácticos). (p. 1190)

Caucho Polímero natural que se obtiene a partir del **látex** que se segrega en los cortes que se realizan en la corteza del árbol del caucho de Sudamérica. De forma alternativa, los polímeros sintéticos con propiedades similares a las del caucho se denominan **caucho sintético**. (p. 1190)

Copolímero Polímero que se obtiene a partir de dos o más monómeros diferentes. (p. 1192)

Cristalinidad Cantidad relativa de polímero que está formando cristalitas y tamaño relativo de las cristalitas. (p. 1196)

Cristalitas Regiones cristalinas microscópicas que se encuentran dentro de un polímero sólido por debajo de la temperatura de fusión cristalina. (p. 1196)

Homopolímero Polímero obtenido a partir de unidades idénticas de monómeros. (p. 1192)

Monómero Cada una de las moléculas pequeñas que se enlaza a otra para formar un polímero. (p. 1182)

Nylon® Nombre común de las poliamidas. (p. 1193)

Plastificante Líquido no volátil que se añade a un polímero para hacer que sea más flexible y menos frágil por debajo de su temperatura de fusión vítrea. De hecho, un plastificante reduce la cristalinidad de un polímero y el valor de T_g. (p. 1198)

Poliamida (Nylon®) Polímero cuyas unidades monoméricas de repetición se enlazan a través de uniones amido, de forma similar a las uniones peptídicas en las proteínas. (p. 1193)

Policarbonato Polímero cuyas unidades monoméricas de repetición se enlazan a través de uniones carbonato (éster). (p. 1194)

---

[5] *Nota de los traductores:* la forma correcta y sistemática de referirse a este polímero es escribir su nombre tal como se indica en el texto, con el prefijo poli- seguido del nombre del monómero entre paréntesis: poli(cloruro de vinilo), y *no* policloruro de vinilo o cloruro de polivinilo, denominaciones que podrían conducir a errores de interpretación y de estructura. Al poli(cloruro de vinilo) se le conoce comúnmente como PVC, acrónimo del término inglés Poly(Vinyl Chloride).

Poliéster Polímero cuyas unidades monoméricas de repetición se enlazan a través de uniones éster (carboxilato). (p. 1194)
Polimerización Proceso de unión de las moléculas de monómero en un polímero. (p. 1182)
Polimerización aniónica Proceso de formación de un polímero de adición por polimerización de crecimiento de cadena que implica la presencia de un anión en el extremo de la cadena de crecimiento. (p. 1186)
Polimerización catiónica Proceso de formación de un polímero de adición por polimerización de crecimiento de cadena que implica a un catión en el extremo de la cadena de crecimiento. (p. 1186)
Polimerización radicalaria Proceso de formación de un polímero de adición por polimerización de crecimiento de cadena que implica a un radical en el extremo de la cadena de crecimiento. (p. 1184)
Polímero Molécula de masa molecular elevada formada por muchas unidades más pequeñas (monómeros) enlazadas entre sí. (p. 1182)
Polímero amorfo Polímero de cadena larga con cristalinidad baja. (p. 1197)
Polímero atáctico Polímero que tienen los grupos laterales situados al azar a los lados de la cadena principal. (p. 1189)
Polímero de adición (polímero de crecimiento de cadena) Polímero formado por la adición rápida de una molécula cada vez a la cadena de crecimiento, generalmente con un intermedio reactivo (catión, radical o anión) en el extremo de crecimiento de la cadena. (p. 1183)
Polímero de condensación (polímero de crecimiento por pasos) Polímero que se forma a partir de la condensación (formación de enlaces con la pérdida de una molécula pequeña) entre los monómeros. En una polimerización por condensación cualquiera de las dos moléculas puede condensar, no necesariamente en el extremo de una cadena en crecimiento. (p. 1192)
Polímero de crecimiento de cadena *Véase* **polímero de adición.**
Polímero de crecimiento por pasos *Véase* **polímero de condensación.**
Polímero isotáctico Polímero con todos los grupos laterales al mismo lado de la cadena principal del polímero. (p. 1189)
Polímero sindiotáctico Polímero con los grupos laterales en lados alternos de la cadena principal del polímero. (p. 1189)
Poliuretano Polímero cuyas unidades monoméricas de repetición se enlazan a través de uniones uretano (éster carbonato). (p. 1195)
Temperatura de fusión cristalina (T_m) Temperatura a la que se funden las cristalitas de un polímero altamente cristalino. A temperaturas superiores a T_m, el polímero es un líquido viscoso. (p. 1197)
Temperatura de transición vítrea (T_g) Temperatura por encima de la cual un polímero se transforma en elástico o flexible. (p. 1197)
Termoplástico Polímero que se transforma en moldeable a temperatura alta. (p. 1197)
Vulcanización Calentamiento de caucho natural o sintético con azufre para formar uniones cruzadas mediante puentes disulfuro. Las uniones cruzadas proporcionan durabilidad y elasticidad al caucho. (p. 1191)

Pautas esenciales para resolver los problemas del Capítulo 26

1. Dada la estructura de un polímero, determinar si es un polímero de adición o de condensación, y determinar la estructura del(los) monómero(s).
2. Dada la estructura de uno o más monómeros, predecir si se producirá polimerización para dar lugar a un polímero de adición o de condensación, y representar la estructura general de la cadena polimérica.
3. Utilizar mecanismos para explicar cómo polimerizaría un monómero en condiciones ácidas, básicas o radicalarias. En la polimerización de adición, considerar si el extremo reactivo de la cadena en crecimiento es más estable como catión (condiciones ácidas), anión (condiciones básicas) o como radical (iniciador radicalario). En la polimerización por condensación, considerar el mecanismo de la reacción de crecimiento por pasos.
4. Predecir las características generales (fuerza, elasticidad, cristalinidad, reactividad química) de un polímero basado en su estructura y explicar si cambian sus propiedades físicas a temperaturas superiores a T_g y a T_m.
5. Explicar cómo afecta la ramificación de la cadena, la unión cruzada y los plastificantes a las propiedades de los polímeros.
6. Comparar la estereoquímica de los polímeros isotácticos, sindiotácticos y atácticos. Explicar cómo se puede controlar la estereoquímica durante la polimerización y cómo afecta a las propiedades físicas del polímero.

Problemas

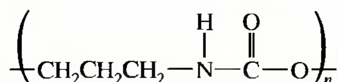
26.21 Defina cada uno de los términos siguientes y ponga un ejemplo.

(a) polímero de adición **(b)** polímero de condensación **(c)** copolímero
(d) polímero atáctico **(e)** polímero isotáctico **(f)** polímero sindiotáctico
(g) polimerización radicalaria **(h)** polimerización catiónica **(i)** polimerización aniónica
(j) polímero cristalino **(k)** polímero amorfo **(l)** monómero
(m) plastificante **(n)** vulcanización **(o)** catalizador de Ziegler-Natta
(p) temperatura de transición vítrea **(q)** poliamida **(r)** poliéster
(s) temperatura de fusión cristalina **(t)** poliuretano **(u)** policarbonato

26.22 El poliisobutileno es uno de los componentes del caucho butílico que se utiliza para hacer tubos internos.

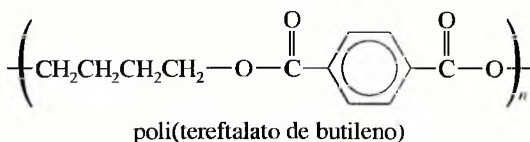
(a) Represente la estructura del poliisobutileno.
(b) ¿Se trata de un polímero de adición o de condensación?
(c) ¿Qué mecanismo (catiónico, aniónico, radicalario) será el más apropiado para la polimerización del isobutileno? Razone la respuesta.

26.23 El poli(carbamato de trimetileno) se utiliza para la obtención de cuero sintético de alta calidad. Tiene la siguiente estructura:



(a) ¿Qué tipo de polímero es el poli(carbamato de trimetileno)?
(b) ¿Es un polímero de adición o de condensación?
(c) Represente los productos que se formarían si se hidrolizara completamente el polímero en condiciones ácidas o básicas.

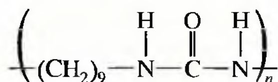
26.24 El poli(tereftalato de butileno) es un material plástico hidrofóbico ampliamente utilizado en los sistemas de ignición de los automóviles.



poli(tereftalato de butileno)

(a) ¿Qué tipo de polímero es el poli(tereftalato de butileno)?
(b) ¿Es un polímero de adición o de condensación?
(c) Sugiera qué monómeros se deberían utilizar para sintetizar este polímero y cómo se llevaría a cabo la polimerización.

26.25 Las fibras de *Urylón*®, utilizadas en tejidos elásticos, están formadas del siguiente polímero:

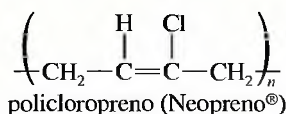


(a) ¿Qué grupo funcional contiene la estructura Urylón®?
(b) ¿El Urylón® es un polímero de adición o de condensación?
(c) Represente los productos que se obtendrían si el polímero se hidrolizase completamente en condiciones ácidas o básicas.

26.26 El polietilenglicol, o *Carbowax*® [(—O—CH_2—CH_2—$)_n$], es muy utilizado como homogeneizador, agente espesante y aditivo de empaquetamiento en los alimentos.

(a) ¿Qué tipo de polímero es el polietilenglicol? (Este tipo de polímero no se ha visto con anterioridad.)
(b) El nombre sistemático del polietilenglicol es poli(óxido de etileno). ¿Qué monómero se utilizaría para obtener polietilenglicol?
(c) ¿Qué condiciones (iniciador radicalario, catalizador ácido, catalizador básico. etc.) se utilizarían en esta reacción?
(d) Proponga un mecanismo de polimerización, llegando hasta el tetrámero.

26.27 El policloropreno, comúnmente conocido como *Neopreno*®, es muy utilizado en piezas de goma que han de estar en contacto con gasolina u otros disolventes.



policloropreno (Neopreno®)

(a) ¿Qué tipo de polímero es el policloropreno?
(b) ¿Qué monómero se utiliza para obtener este caucho sintético?

26.28 El polioximetileno (poliformaldehído) es el plástico *Delrin*® autolubricante, fuerte, que se utiliza en los engranajes.

(a) Represente la estructura del poliformaldehído.

(b) El formaldehído polimeriza utilizando un catalizador ácido. Utilizando H^+ como catalizador, proponga un mecanismo para la polimerización, hasta obtener el trímero.

(c) ¿El Delrin® es un polímero de adición o de condensación?

26.29 El acetileno se pude polimerizar utilizando un catalizador de Ziegler-Natta. La estereoquímica *cis* o *trans* de los productos se puede controlar seleccionando y preparando cuidadosamente el catalizador. El poliacetileno resultante es un semiconductor eléctrico, con apariencia metálica, el *cis*-poliacetileno tiene un color cobrizo y el *trans*-poliacetileno es plateado.

(a) Represente las estructuras del *cis*- y *trans*-poliacetileno.

(b) Utilice las estructuras para explicar por qué estos polímeros conducen la corriente eléctrica.

(c) Es posible preparar películas de poliacetileno cuya conductividad eléctrica sea *anisotrópica*, es decir, cuya conductividad sea más alta en algunas direcciones que en otras. Explique por qué es posible este comportamiento.

26.30 Utilice ecuaciones químicas para explicar cómo los siguientes accidentes pueden estropear la ropa y producir heridas en la piel.

(a) Un químico industrial derrama H_2SO_4 en sus calcetines de Nylon® y no los lava rápidamente.

(b) Un estudiante derrama NaOH en sus pantalones de poliéster.

26.31 El poli(alcohol vinílico), polímero hidrofílico utilizado en adhesivos acuosos, se obtiene mediante la polimerización del acetato de vinilo y, a continuación, hidrolizándose las uniones éster.

(a) Represente las estructuras del poli(acetato de vinilo) y del poli(alcohol vinílico).

(b) El acetato de vinilo es un éster. ¿Es, por lo tanto, un poliéster el poli(acetato de vinilo)? Razónelo.

(c) Se ha visto que la hidrólisis básica destruye el polímero Dacrón®. El poli(acetato de vinilo) se transforma en poli(alcohol vinílico) mediante una hidrólisis básica de los grupos éster. ¿Por qué la hidrólisis no destruye el polímero poli(alcohol vinílico)?

(d) ¿Por qué se obtiene el poli(alcohol vinílico) por una ruta complicada? ¿Por qué no polimeriza el alcohol vinílico fácilmente?

26.32 Cuando se habla de tejidos o fibras, el término *acetato* generalmente se refiere al *acetato de celulosa*, polímero semisintético que se obtiene tratando la celulosa con anhídrido acético. El acetato de celulosa se hila disolviéndolo en acetona o en cloruro de metileno, y forzando la disolución a pasar por un hilador en presencia de aire caliente, por lo que el disolvente se evapora.

(a) Represente la estructura del acetato de celulosa.

(b) Explique por qué el acetato de celulosa es soluble en disolventes orgánicos, a pesar de que la celulosa no lo es.

(c) (Historia real.) Un estudiante de química orgánica llevaba una camisa de manga larga de acetato de celulosa. Estaba utilizando un embudo de decantación caliente con acetona cuando la presión en el interior aumentó e hizo que saltara el tapón. Se llenó la mano derecha de acetona, pero no le dio importancia porque la acetona no es muy tóxica. Unos diez minutos más tarde, observó que la manga de la camisa se le había estropeado casi por completo. Explique por qué la acetona estropeó la camisa.

(d) Prediga qué suele pasar en el laboratorio de química orgánica cuando un alumno lleva zapatos de poli(cloruro de vinilo).

***26.33** Uno de los primeros plásticos comerciales que se obtuvieron fue la *Bakelita*®, obtenida mediante la reacción del fenol con algo más de un equivalente de formaldehído, en condiciones ácidas o básicas. Esta reacción fue descubierta en 1872 por Baeyer. Los métodos prácticos de moldeo de la Bakelita® se desarrollaron alrededor de 1909. Los plásticos y resinas de fenol-formaldehído (también denominados *fenólicos*) tienen muchas uniones cruzadas ya que cada anillo fenólico tiene tres posiciones (dos *orto* y una *para*) que se pueden unir con el formaldehído por condensación. Sugiera una estructura general para una resina fenol-formaldehído y proponga un mecanismo para su formación en condiciones ácidas. (*Sugerencia*: la condensación del fenol con formaldehído es semejante a la condensación del fenol con acetona, utilizada en el Problema 26.17, para la obtención de bisfenol A.)

***26.34** La madera contrachapada y las tablas se suelen pegar con resinas baratas de urea-formaldehído, impermeables. Se mezclan dos o tres moles de formaldehído con un mol de urea, y un poco de amoniaco como catalizador básico. La reacción se prolonga hasta que la mezcla adquiere una consistencia como de jarabe, y entonces se aplica a la superficie de la madera. Las superficies de madera quedan unidas con la aplicación de calor y presión, mientras, la polimerización continúa y se producen uniones cruzadas. Proponga un mecanismo para la condensación, catalizada por una base, de urea con formaldehído para dar lugar a un polímero lineal. A continuación, explique cómo la condensación da lugar a uniones cruzadas. (*Sugerencia:* el grupo carbonilo proporciona acidez a los protones del grupo N—H de la urea. Una primera condensación con formaldehído da lugar a una imina, que es débilmente electrofílica y reacciona con otra molécula de urea desprotonada.)

APÉNDICES

1A Posiciones de absorción de protones en RMN, en varios entornos estructurales 1204

1B Constantes de acoplamiento espín-espín 1205

1C Desplazamientos químicos del ^{13}C en los compuestos orgánicos 1205

2A Grupos de frecuencias características en el infrarrojo 1206

2B Absorciones en el infrarrojo características de los grupos funcionales 1209

3 Las reglas de Woodward-Fieser para predecir los espectros del ultravioleta-visible 1211

4A Métodos y sugerencias para proponer mecanismos 1215

4B Sugerencias para desarrollar síntesis de varios pasos 1218

5 Valores de pK_a de compuestos representativos 1219

APÉNDICE 1A Posiciones de absorción de protones en RMN, en varios entornos estructurales

Tipo estructural — **Valor de δ y rango**[a]

14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

TMS, 0.000
—CH_2—, ciclopropano
CH_4
ROH, monómero, solución muy diluida
CH_3—C—(saturado)
R_2NH[b], 0.1-0.9, fracción molar en un disolvente inerte
CH_3—C—C—X(X = Cl. Br. I. OH. OR. C=O. N)
—CH_2—(saturado)
RSH[b]
RNH_2[b], 0.1-0.9, fracción molar en un disolvente inerte
—C—H (saturado)
CH_3—C—X(X = F, Cl, Br, I, OH, OR, OAr, N)
CH_3—C=C<
CH_3—C=O
CH_3Ar
CH_3—S—
CH_3—N<
H—C≡C—, no conjugado
H—C≡C—, conjugado
H—C—X(X = F, Cl, Br, I, O)

14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

ArSH[b]
CH_3—O—
$ArNH_2$[b] ArNHR[b] y Ar_2NH[b]
ROH[b], 0.1-0.9, fracción molar en un disolvente inerte
CH_2=C<, no conjugado
H>C=C<, acíclico, no conjugado
H>C=C<, cíclico, no conjugado
CH_2=C<, conjugado
ArOH[b], asociación polimérica
H>C=C<, conjugado
H>C=C<, acíclico, no conjugado
H—N—C=O
ArH, bencénico
ArH, no bencénico
RNH_3^+, $R_2NH_2^+$ y R_3NH^+ (disolución en ácido trifluoroacético)
H—C(=O)—N
H—C(=O)—O—
$ArNH_3^+$, $ArRNH_2^+$ y ArR_2NH^+ (disolución en ácido trifluoroacético)
>C=N—OH[b]
RCHO, alifático, α,β-insaturado
RCHO, alifático
ArCHO
ArOH, enlazado intermolecularmente
—SO_3H
RCO_2H, dímero, en disolventes no polares

14 13 12 11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

[a] Normalmente, las absorciones para los grupos funcionales indicados se encontrarán dentro del rango señalado en negro. Ocasionalmente, un grupo funcional absorberá fuera de este rango. Los límites aproximados están indicados por líneas de contorno extendidas.

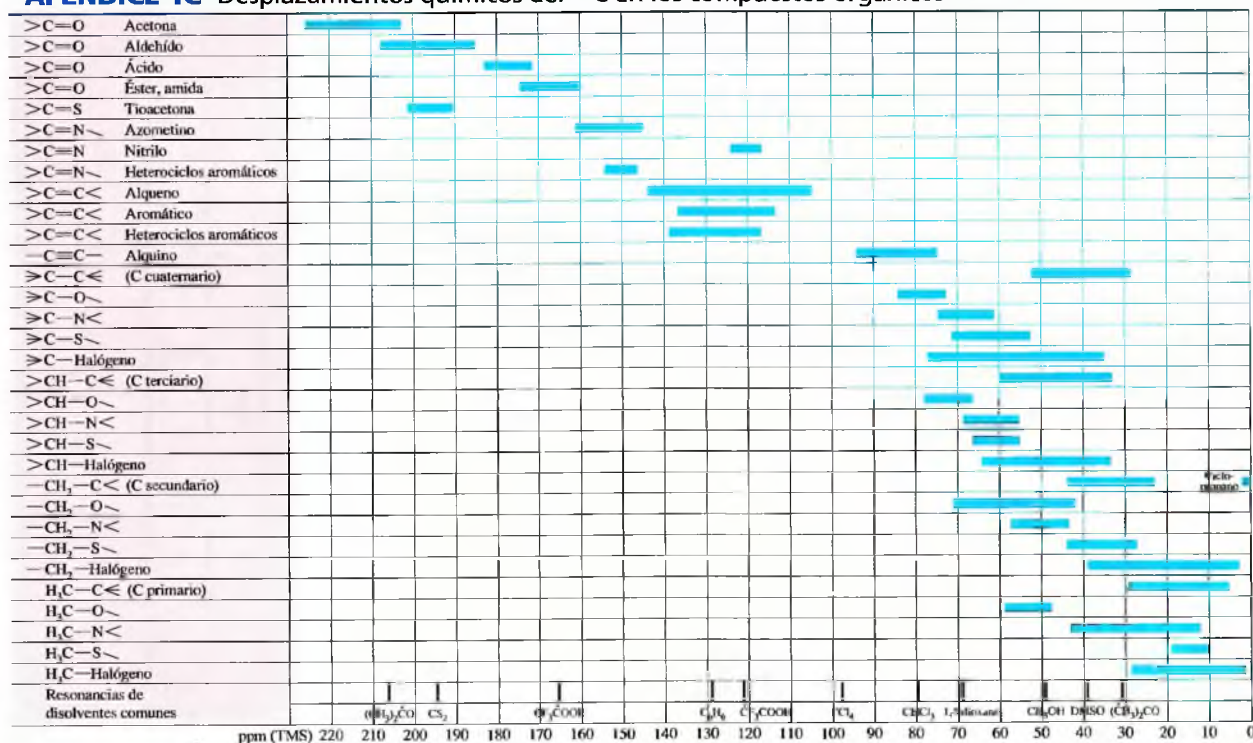
[b] Las posiciones de absorción de estos grupos dependen de la concentración y se desplazan hacia valores de δ menores en disoluciones más diluidas.

APÉNDICE 1B Constantes de acoplamiento espín-espín

Tipo	J, Hz	Tipo	J, Hz
>C(H)H	12-15	>C=C(H)–C(H)<	4-10
>CH–CH<	2-9	H–C=C<–C(H)<	0.5-2.5
con rotación libre	~7	H–C=C–C(H)<	~0
H–C–(–C–)$_n$–C–H	~0	>C=CH–CH=C<	9-13
CH_3–CH_2–X	6.5-7.5	>CH–C≡C–H	2-3
(CH_3)$_2$CH–X	5.5-7.0	>CH–C(H)=O	1-3
H–C–C–H (ciclohexano, X, Y)	a,a 5-10 a,e 2-4 e,e 2-4	>C=C(H)–C(H)=O	6-8
>C=C(H)H	0.5-3	benceno	*o*-6-9 *m*-1-3 *p*-0-1
H(cis)C=C(H)	7-12		
H(trans)C=C(H)	13-18		

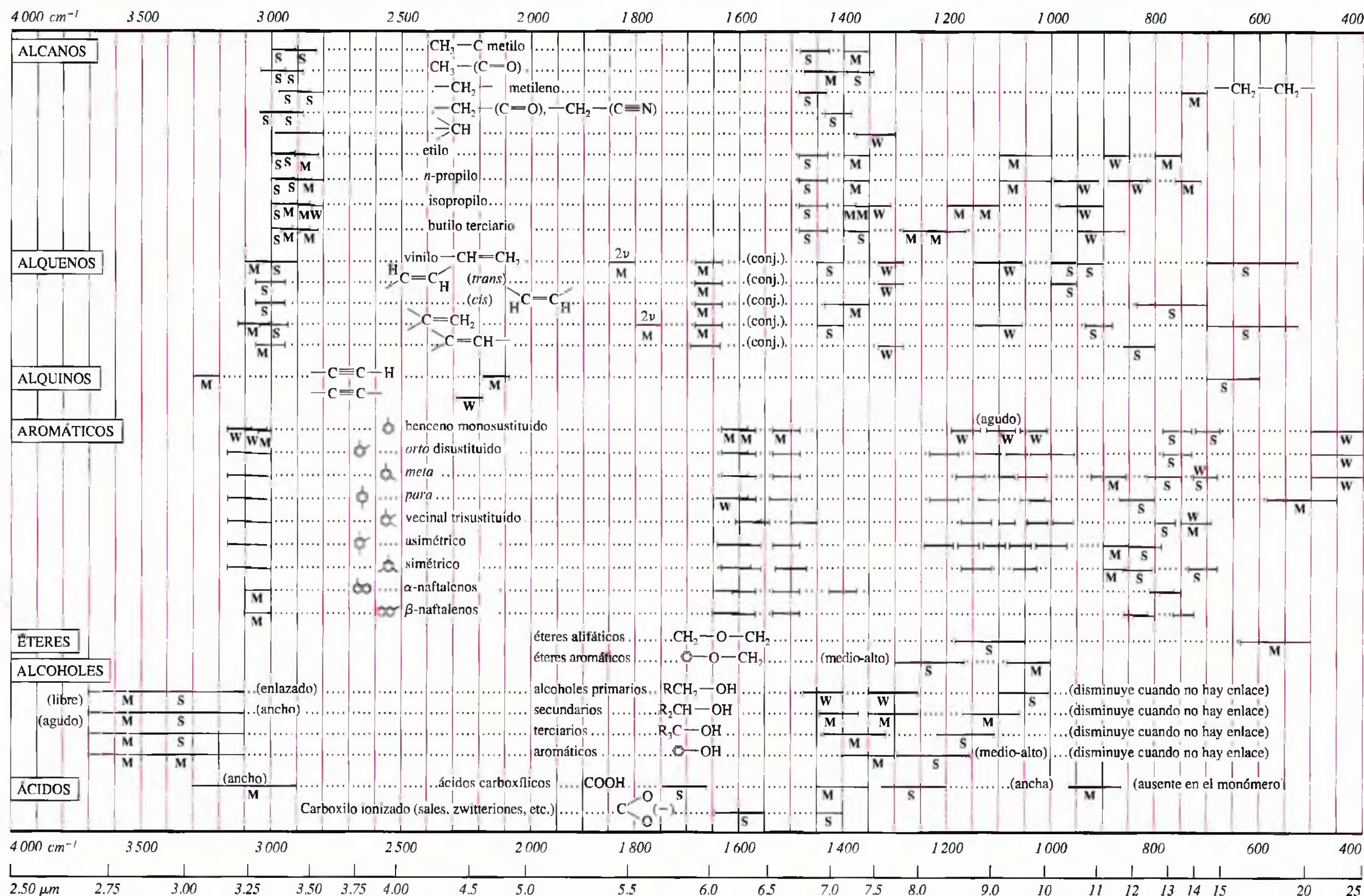
a = axial, e = ecuatorial

APÉNDICE 1C Desplazamientos químicos del ^{13}C en los compuestos orgánicos[1]



[1] Relativo al tetrametilsilano como referencia interna.

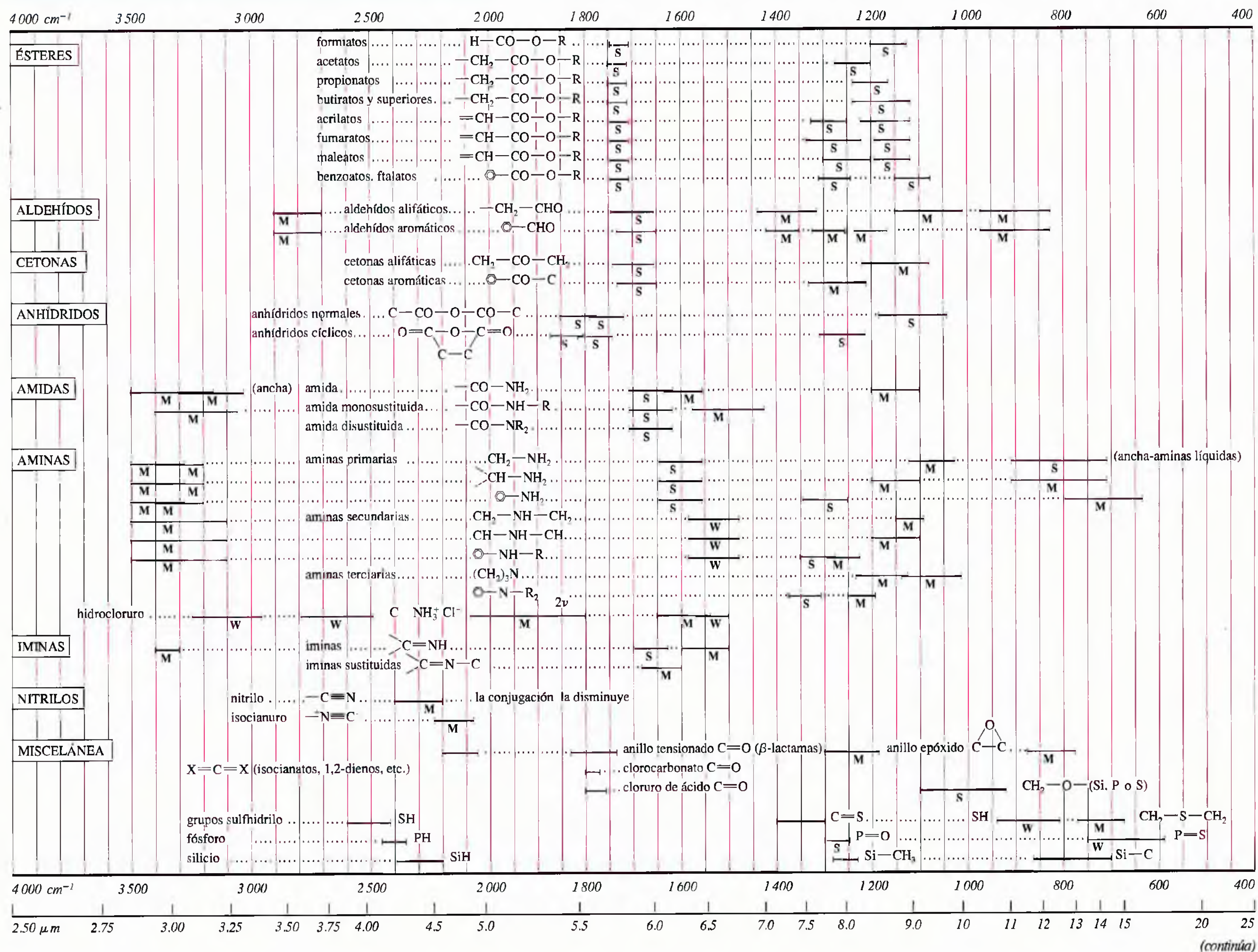
APÉNDICE 2A Grupos de frecuencias características en el infrarrojo (s = fuerte, m = media, w = débil. Las bandas armónicas o sobretonos están marcados con 2ν)



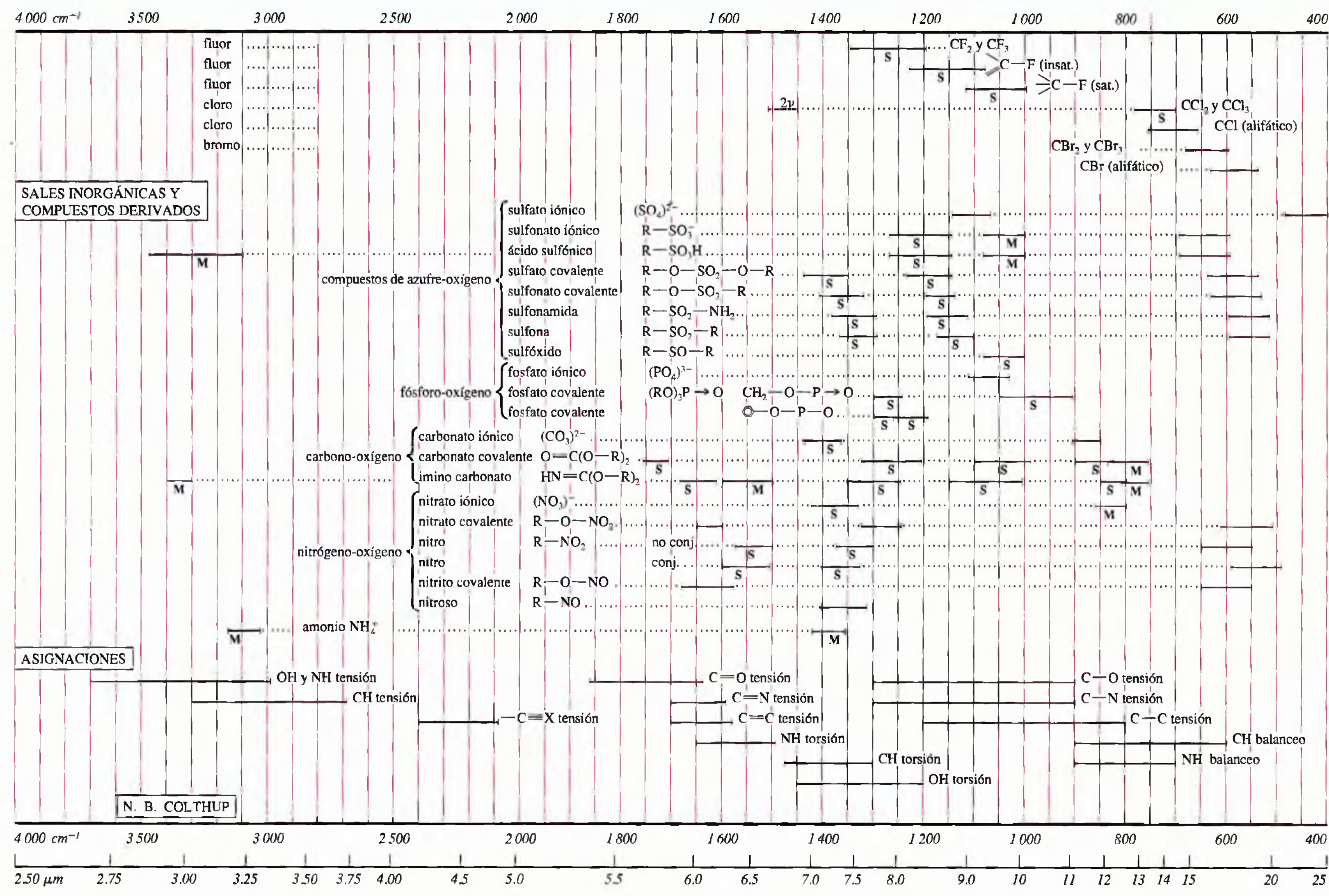
Por cortesía de N. B. Colthup (laboratorios de investigación de la compañía norteamericana Cyanamida, en Stanford) y del editor del *Journal of the Optical Society.*

(continúa)

APÉNDICE 2A Grupos de frecuencias características en el infrarrojo (s = fuerte, m = media, w = débil. Las bandas armónicas o sobretonos están marcados con 2ν)



APÉNDICE 2A Grupos de frecuencias características en el infrarrojo (s = fuerte, m = media, w = débil. Las bandas armónicas o sobretonos están marcados con 2ν)



APÉNDICE 2B Absorciones en el infrarrojo características de los grupos funcionales

Grupo	Intensidad[a]	Rango (cm^{-1})
A. Cromóforo hidrocarbonado		
1. C—H tensión		
a. Alcano	m-s	2 962-2 853
b. Alqueno, monosustituido	m	3 040-3 010
(vinilo)	y m	3 095-3 075
Alqueno, disustituido, *cis*	m	3 040-3 010
Alqueno, disustituido, *trans*	m	3 040-3 010
Alqueno, disustituido, *gem*	m	3 095-3 075
Alqueno, trisustituido	m	3 040-3 010
c. Alquino	s	~3 300
d. Aromático	v	~3 030
2. Enlace C—H		
a. Alcano, C—H	w	~1 340
Alcano, —CH_2—	m	1 485-1 445
Alcano, —CH_3	m	1 470-1 430
	y s	1 380-1 370
Alcano, *gem*-dimetilo	s	1 385-1 380
	y s	1 370-1 365
Alcano, *terc*-butilo	m	1 395-1 385
	y s	~1 365
b. Alqueno, monosustituido	s	995-985
(vinilo)	s	915-905
	y s	1 420-1 410
Alqueno, disustituido, *cis*	s	~690
Alqueno, disustituido, *trans*	s	970-960
	y m	1 310-1 295
Alqueno, disustituido, *gem*	s	895-885
	y s	1 420-1 410
Alqueno, trisustituido	s	840-790
c. Alquino	s	~630
d. Tipo de sustitución aromática[b]:		
cinco átomos de hidrógeno	v, s	~750
adyacentes	y v, s	~700
Cuatro átomos de hidrógeno		
adyacentes	v, s	~750
Tres átomos de hidrógeno		
adyacentes	v, m	~780
Dos átomos de hidrógeno		
adyacentes	v, m	~830
Un átomo de hidrógeno	v, w	~880
3. Tensión del enlace múltiple C—C		
a. Alqueno, no conjugado	v	1 680-1 620
Alqueno, monosustituido (vinilo)	m	~1 645
Alqueno, disustituido, *cis*	m	~1 658
Alqueno, disustituido, *trans*	m	~1 675
Alqueno, disustituido, *gem*	m	~1 653
Alqueno, trisustituido	m	~1 669
Alqueno, tetrasustituido	w	~1 669
Dieno	w	~1 650
	y w	~1 600
b. Alquino, monosustituido	m	2 140-2 100
Alquino disustituido	v, w	2 260-2 190
c. Aleno	m	~1 960
	y m	~1 060
d. Aromático	v	~1 600
	v	~1 580
	m	~1 500
	y m	~1 450
B. Cromóforo carbonílico		
1. Vibraciones de tensión de cetonas		
a. Saturado, acíclico	s	1 725-1 705
b. Saturado, cíclico:		
Anillo de 6 miembros (y superiores)	s	1 725-1 705
Anillo de 5 miembros	s	1 750-1 740
Anillo de 4 miembros	s	~1 775
c. α, β-insaturado, acíclico	s	1 685-1 665
d. α, β-insaturado, cíclico:		
Anillo de 6 miembros (superiores)	s	1 685-1 665
Anillo de 5 miembros	s	1 725-1 708
e. α, β y α', β'-insaturado,		
acíclico	s	1 670-1 663
f. Aril-	s	1 700-1 680
g. Diaril-	s	1 670-1 660
h. α-dicetonas	s	1 730-1 710
i. β-dicetonas (enol)	s	1 640-1 540
j. 1, 4-quinonas	s	1 690-1 660
k. Cetenas	s	~2 150
2. Aldehídos		
a. Vibraciones de tensión del carbonilo:		
Saturados, alifáticos	s	1 740-1 720
α, β-insaturados, alifáticos	s	1 705-1 680
$\alpha, \beta, \gamma, \delta$, insaturados,		
alifáticos	s	1 680-1 660
Aril-	s	1 715-1 695
b. Vibraciones de tensión C—H,		
dos bandas	w	2 900-2 820
	y w	2 775-2 700
3. Vibraciones de tensión de ésteres		
a. Saturados, acíclicos	s	1 750-1 735
b. Saturados, cíclicos:		
δ-lactonas (y anillos más		
grandes)	s	1 750-1 735
γ-lactonas	s	1 780-1 760
β-lactonas	s	~1 820
c. Insaturados:		
Tipo de éster vinilo	s	1 800-1 770
α, β-insaturados y aril-	s	1 730-1 717
α, β-insaturados, δ-lactona	s	1 730-1 717
α, β-insaturados, γ-lactona	s	1 760-1 740
β, γ-insaturados, γ-lactona	s	~1 800
d. α-cetoésteres	s	1 755-1 740
e. β-cetoésteres	s	~1 650
f. Carbonatos	s	1 780-1 740
g. Tioésteres	s	~1 690
4. Ácidos carboxílicos		
a. Vibraciones de tensión del		
carbonilo: alifático saturado	s	1 725-1 700

(continúa en la página siguiente)

[a] Abreviaturas: s = fuerte, m = media, v = variable, w = débil, b = ancha, sh = aguda, ~ = aproximadamente.
[b] Los bencenos sustituidos también muestran bandas débiles en la región de 2 000-1 670 cm^{-1}.

APÉNDICE 2B Absorciones en el infrarrojo características de los grupos funcionales

Grupo	Intensidad[a]	Rango (cm^{-1})
α, β-aril-, alifáticos	s	1 715-1 690
insaturados	s	1 700-1 680
b. Tensión del hidroxilo		
(enlazado), varias bandas	w	2 700-2 500
c. Tensión del anión	s	1 610-1 550
carboxilato	y s	1 400-1 300
5. Vibraciones de tensión del anhídrido		
a. Saturados, acíclicos	s	1 850-1 800
	y s	1 790-1 740
b. α, β-insaturados y aril-,	s	1 830-1 780
acíclico	y s	1 770-1 720
c. Saturados, anillo de 5	s	1 870-1 820
miembros	y s	1 800-1 750
d. α, β-insaturados, anillos	s	1 850-1 800
de 5 miembros	y s	1 830-1 780
6. Vibraciones de tensión del haluro de acilo		
a. Fluoruros de acilo	s	~1 850
b. Cloruros de acilo	s	~1 795
c. Bromuros de acilo	s	~1 810
d. α, β-insaturados y aril-	s	1 780-1 750
	y m	1 750-1 720
7. Amidas		
a. Vibraciones de tensión del carbonilo:		
Primaria, sólido y		
disoluciones concentradas	s	~1 650
Primaria, disoluciones diluidas	s	~1 690
Secundaria, sólido y		
disolución concentrada	s	1 680-1 630
Secundaria y disoluciones diluidas	s	1 700-1 670
Terciaria, sólido y todas		
las disoluciones	s	1 670-1 630
Cíclicos, δ-lactamas	s	~1 680
Cíclicos, γ-lactamas	s	~1 700
Cíclicos, γ-lactamas, fusionadas		
a otro anillo, solución diluida	s	1 750-1 700
Cíclicos, β-lactamas	s	1 760-1 730
Cíclicos, β-lactamas, fusionadas con		
otros anillos, solución diluida	s	1 780-1 770
Ureas, acíclico	s	~1 660
Ureas, cíclico, anillo		
de 6 miembros	s	~1 640
Ureas, cíclico, anillo		
de 5 miembros	s	~1 720
Uretanos	s	1 740-1 690
Imidas, acíclicas	s	~1 710
	y s	~1 700
Imidas, cíclicas, anillo	s	~1 710
de 6 miembros	y s	1 700
Imidas, cíclicas, α, β-insaturadas,	s	~1 730
anillo de 6 miembros	y s	~1 670
Imidas, cíclicas, anillos	s	~1 770
de 5 miembros	y s	~1 700
Imidas, cíclicas, α, β-insaturadas,	s	~1 790
anillo de 5 miembros	y s	~1 710

Grupo	Intensidad[a]	Rango (cm^{-1})
b. Vibraciones de tensión N—H:		
Primarias, libres; dos bandas	m	~3 500
	y m	~3 400
Primarias, enlazadas:	m	~3 350
dos bandas	y m	~3 180
Secundarias, libres; una banda	m	~3 430
Secundarias, enlazadas:		
una banda	m	3 320-3 140
c. Vibraciones de torsión N—H:		
amidas primarias, solución diluida	s	1 620-1 590
Amidas secundarias	s	1 550-1 510
C. Grupos cromóforos misceláneos		
1. Alcoholes y fenoles		
a. Vibraciones de tensión de O—H:		
O—H libre	v, sh	3 650-3 590
Hidrógeno intermolecularmente		
enlazado (cambio en diluciones)		
Compuestos de puente simple	v, sh	3 550-3 450
Asociación polimérica	s, b	3 400-3 200
Hidrógeno enlazado intramolecularmente		
(sin cambio en las diluciones)		
Compuestos de puente simple	v, sh	3 570-3 450
Compuestos quelatados	w, b	3 200-2 500
b. Torsión o deformación O—H y vibraciones		
de tensión de C—O:		
Alcoholes primarios	s	~1 050
	y s	1 350-1 260
Alcoholes secundarios	s	~1 100
	y s	1 350-1 260
Alcoholes terciarios	s	~1 150
	y s	1 410-1 310
Fenoles	s	~1 200
	y s	1 410-1 310
2. Aminas		
a. Vibraciones de tensión de N—H:		
Primarias, libres; dos bandas	m	~3 500
	y m	~3 400
Secundarias, libres; una banda	m	3 500-3 310
Iminas (=N—N); una banda	m	3 400-3 300
Sales de amina	m	3 130-3 030
b. Vibraciones de deformación N—H:		
Primarias	s-m	1 650-1 590
Secundarias	w	1 650-1 550
Sales de amina	s	1 600-1 575
	y s	~1 500
c. Vibraciones C—N:		
Primarias aromáticas	s	1 340-1 250
Secundarias aromáticas	s	1 350-1 280
Terciarias aromáticas	s	1 360-1 310
Alifáticas	w	1 220-1 020
	y w	~1 410
3. Compuestos de nitrógeno insaturados		
a. Vibraciones de tensión C≡N:		
Alquilo nitrilos	m	2 260-2 240

(continúa en la página siguiente)

[a] Abreviaturas: s = fuerte, m = media, v = variable, w = débil, b = ancha, sh = aguda, ~ = aproximadamente.

APENDICE 2B Absorciones en el infrarrojo características de los grupos funcionales *(continuación)*

Grupo	Intensidad[a]	Rango (cm^{-1})
Alcanonitrilos		
α, β-insaturados	m	2 235-2 215
Arenonitrilos	m	2 240-2 220
Isocianatos	m	2 275-2 240
Isocianuros	m	2 220-2 070
b. Vibraciones de tensión de >C=N— (iminas, oximas)		
Compuestos alquílicos	v	1 690-1 640
Compuestos α, β-insaturados	v	1 660-1 630
c. Vibraciones de tensión de —N=N—, compuestos azo	v	1 630-1 575
d. Vibraciones de tensión de —N=C=N—, diimidas	s	2 155-2 130
e. Vibraciones de tensión	s	2 160-2 120
de —N_3, ácidos	y w	1 340-1 180
f. Compuestos nitro C—NO_2:		
Aromáticos	s	1 570-1 500
	y s	1 370-1 300
Alifáticos	s	1 570-1 550
	y s	1 380-1 370
g. Nitratos, O—NO_2	s	1 650-1 600
	y s	1 300-1 250
h. Compuesto nitroso, C—NO	s	1 600-1 500
i. Nitritos, O—NO	s	1 680-1 650
	y s	1 625-1 610
4. Compuestos halogenados, vibraciones de tensión de C—X		
a. C—F	s	1 400-1 000
b. C—Cl	s	800-600
c. C—Br	s	600-500
d. C—I	s	~500
5. Compuestos azufrados		
a. Vibraciones de tensión de S—H	w	2 600-2 550
b. Vibraciones de tensión de C=S	s	1 200-1 050
c. Vibraciones de tensión de S=O:		
Sulfóxidos	s	1 070-1 030
Sulfonas	s	1 160-1 140
	y s	1 350-1 300
Sulfitos	s	1 230-1 150
	y s	1 430-1 350
Cloruros de sulfonilo	s	1 185-1 165
	y s	1 370-1 340
Sulfonamidas	s	1 180-1 140
	y s	1 350-1 300
Ácidos sulfónicos	s	1 210-1 150
	s	1 060-1 030
	y s	~650
Tioésteres (C=O)S	s	~1 690

[a] Abreviaturas: s = fuerte, m = media, v = variable, w = débil, b = ancha, sh = aguda, ~ = aproximadamente.

Apéndice 3
Las reglas de Woodward-Fieser para predecir los espectros del ultravioleta-visible

Para poder usar la espectroscopía ultravioleta-visible en la determinación estructural, necesitamos conocer los diferentes tipos de espectros que corresponden a los sistemas conjugados más frecuentes. Las correlaciones más útiles entre las estructuras moleculares y los espectros ultravioleta las llevaron a cabo, a principios de la década de 1940, los químicos R. B. Woodward y L. F. Fieser. Por esta razón, a estas correlaciones se las conoce actualmente como **reglas de Woodward-Fieser**. Las reglas que se muestran aquí predicen sólo las transiciones $\pi \longrightarrow \pi^*$ de menor energía desde los orbitales HOMO a los LUMO. Los valores de $\lambda_{máx}$ medidos en diferentes disolventes pueden variar, por lo que, a efectos comparativos, se suele utilizar siempre etanol como disolvente y, en todo caso, se ha de indicar el disolvente utilizado.

A la hora de describir estas reglas, se suelen usar los siguientes términos o conceptos:

CROMÓFORO: cualquier grupo funcional (o asociación de grupos) responsable de la absorción, generalmente debido a la presencia de enlaces múltiples conjugados.

AUXÓCROMO: sustituyente que no es un cromóforo en sí mismo pero que puede modificar la longitud de onda o la absorbancia molar, cuando está unido a un grupo cromóforo.

DESPLAZAMIENTO BATOCRÓMICO: desplazamiento hacia menores frecuencias o mayores longitudes de onda (mayores $\lambda_{máx}$).

DESPLAZAMIENTO IPSOCRÓMICO: desplazamiento hacia mayores frecuencias o menores longitudes de onda (menores $\lambda_{máx}$).

Espectros de UV de dienos y polienos

Los efectos batocrómicos de los grupos alquilo Un sistema de dobles enlaces conjugados (cromóforo), presente en una molécula, es el origen fundamental de las absorciones observadas en el espectro de UV. Sin embargo, la absorción es también influenciada por la presencia de sustituyentes alquílicos sobre el cromóforo. Cada grupo alquilo unido al cromóforo

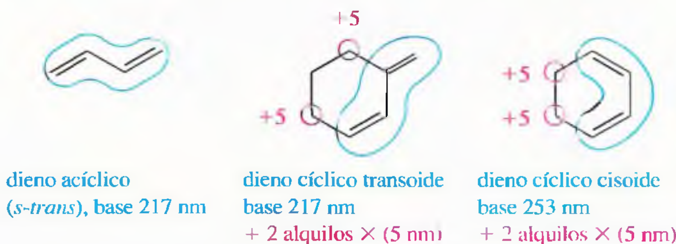
TABLA A3.1 Valores de $\lambda_{máx}$ para algunos 1,3-butadienos sustituidos

Número de grupos alquilo	Compuesto	$\lambda_{máx}$ (nm)
0	$H_2C{=}CH{-}CH{=}CH_2$	217
1	$CH_3{-}CH{=}CH{-}CH{=}CH_2$	224
1	$H_2C{=}C(CH_3){-}CH{=}CH_2$	220
2	$H_2C{=}C(H_3C){-}C(CH_3){=}CH_2$	226
2	$CH_3{-}CH{=}CH{-}CH{=}CH{-}CH_3$	227
3	$CH_3{-}C(CH_3){=}CH{-}C(CH_3){=}CH_2$	232
4	$CH_3{-}C(CH_3){=}CH{-}C(CH_3){=}CH{-}CH_3$	241

actúa como un auxócromo, produciendo desplazamientos batocrómicos del orden de 5 nm. La Tabla A3.1 muestra los efectos de la inserción de grupos alquilo sobre el 1,3-butadieno.

Efectos de la conformación

Para los dienos que están predominantemente en la conformación *s-trans* (libres para rotar o bien forzados a adoptar la conformación *s-trans*), Woodward y Fieser utilizaron un valor base de 217 nm, que es la $\lambda_{máx}$ para 1,3-butadienos no sustituidos. A este valor, se tienen que añadir 5 nm por cada sustituyente alquilo. Para dienos que están retenidos en la conformación *s-cis* por estar en un anillo de seis miembros, el valor base es de 253 nm para los dienos, mas 5 nm para cada sustituyente alquilo.



dieno acíclico (*s-trans*), base 217 nm

dieno cíclico transoide base 217 nm + 2 alquilos × (5 nm)

dieno cíclico cisoide base 253 nm + 2 alquilos × (5 nm)

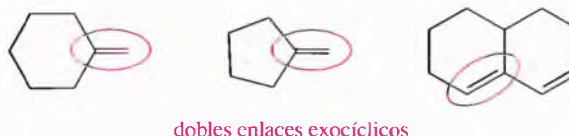
Dobles enlaces conjugados adicionales Para trienos y sistemas conjugados superiores, hay que añadir 30 nm al valor base para cada doble enlace adicional. El doble enlace adicional tiene que estar insertado al final del sistema conjugado para extender la longitud del sistema poliénico y, de esta manera, contribuir con 30-nm adicionales a la $\lambda_{máx}$.



trieno acíclico (*s-trans*) 217 nm + 30 nm = base 247 nm

trieno cíclico cisoide 253 nm + 30 nm = base 283 nm + 2 alquilos × (5 nm)

Las contribuciones de los grupos auxócromos se añaden a los valores base del polieno (cromóforo). Se añaden 5 nm para cada grupo alquilo y 5 nm si uno de los dobles enlaces del sistema conjugado es exocíclico a un anillo. Un doble enlace exocíclico es aquel que está unido a un anillo en uno de sus «vértices» y que no está integrado en el ciclo.



dobles enlaces exocíclicos

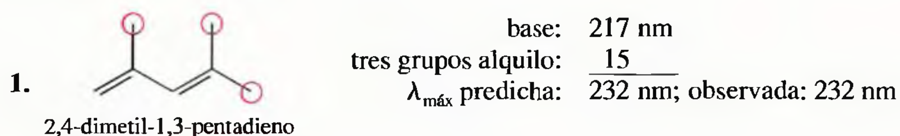
La Tabla A3.2 resume los cambios asociados a grupos auxocrómicos comunes.

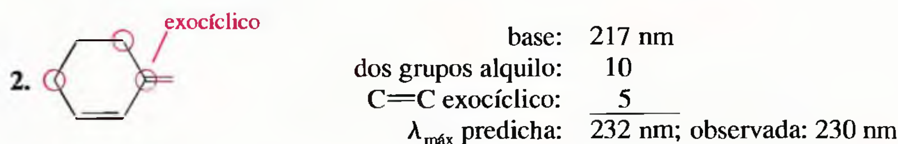
TABLA A3.2 Las reglas de Woodward-Fieser para dienos conjugados: valores para grupos auxócromos

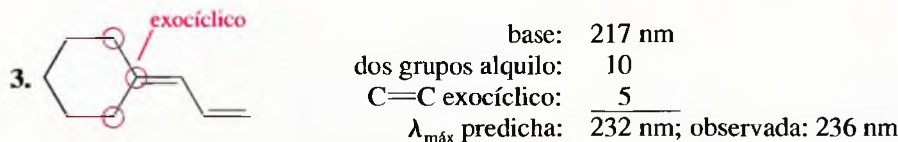
Agrupación	Corrección del sustituyente (nm)
otro C=C conjugado	+30
grupo alquilo	+5
grupo alcóxido (—OR)	0
Si uno de los dobles enlaces en el cromóforo es exocíclico hay que añadir 5 nm:	
exocíclico enlace doble exocíclico	+5 (a los que se le suman 30 nm si aumenta la longitud del sistema conjugado)

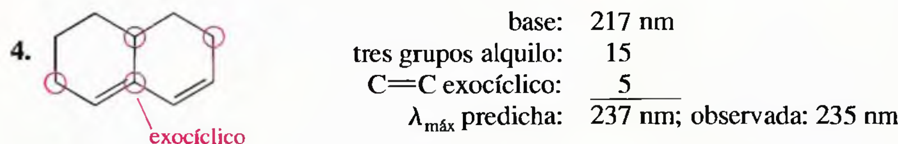
Nota: estos valores son añadidos al valor base del sistema dieno.

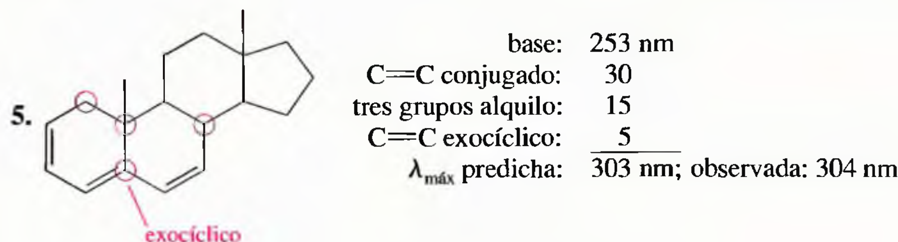
Ejemplos La mejor manera de aprender a utilizar las reglas para predecir absorciones de UV es trabajar sobre algunos ejemplos. Los siguientes ejemplos nos enseñarán diversas estructuras que siguen las reglas y una que no las sigue.

1.


2.


3.


4.


5.


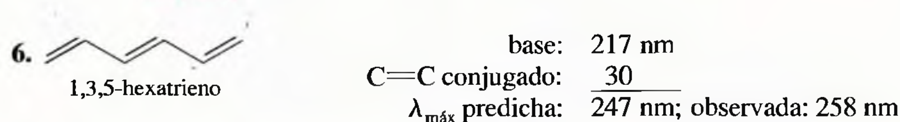
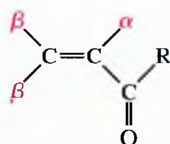
6.


TABLA A3.3 Las Reglas de Woodward-Fieser para cetonas conjugadas y aldehídos



estructura general

valores base: 210 nm si R = H (aldehído)
215 nm si R = alquilo (cetona)

Agrupaciones	Posición	Corrección
grupo alquilo, α		+10 nm
grupo alquilo, β		+12 nm
posición exocíclica de un enlace C=C		+5 nm
doble enlace conjugado adicional		+30 nm

Espectro de UV de cetonas conjugadas y aldehídos

Transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ Tal como en los dienos y polienos, las absorciones mayores en el espectro UV de los aldehídos y de las cetonas resultan de las transiciones electrónicas $\pi \rightarrow \pi^*$. Estas absorciones son observables (λ máxima > 200 nm) sólo si el doble enlace del carbonilo está conjugado con otro doble enlace.

Las reglas de Woodward-Fieser para cetonas y aldehídos conjugados aparecen en la Tabla A3.3. Es importante insistir en que los efectos batocrómicos de los grupos alquilo dependen de su localización: 10 nm para grupos α respecto al carbonilo y 12 nm para grupos en posiciones β. Las contribuciones de dobles enlaces conjugados adicionales (30 nm) y de posiciones exocíclicas de dobles enlaces (5 nm) son similares a las de los dienos y polienos.

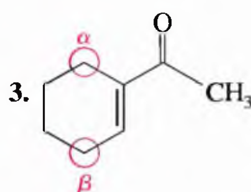
Los siguientes ejemplos muestran cómo las reglas de Woodward-Fieser predicen valores de $\lambda_{máx}$ para una variedad de cetonas y aldehídos conjugados. Hay que fijarse en que las absorciones molares (ε) para estas transiciones son muy grandes (>5000), igual que se observa para las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ en dienos y polienos conjugados.

1.

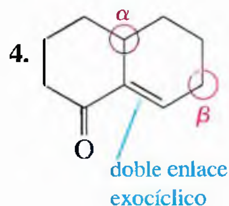
valor base (sin correcciones)	210 nm	
$\lambda_{máx}$ predicha	210 nm	
experimental: $\lambda_{máx}$	= 210 nm,	ε = 11 000

2.

valor base	215 nm	
2 × β sustituyente	24 nm	
$\lambda_{máx}$ predicha	239 nm	
experimental: $\lambda_{máx}$	= 237 nm,	ε = 12 000

3. 

valor base	215 nm
α sustituyente	10 nm
β sustituyente	12 nm
$\lambda_{máx}$ predicha	237 nm
experimental: $\lambda_{máx}$	= 233 nm, $\varepsilon = 12500$

4. 

valor base	215 nm
α sustituyente	10 nm
β sustituyente	12 nm
doble enlace exocíclico	5 nm
$\lambda_{máx}$ predicha	242 nm
experimental: $\lambda_{máx}$	= 241 nm, $\varepsilon = 5200$

Transiciones $n \longrightarrow \pi^*$ De acuerdo con lo discutido en la Sección 18.5E, las cetonas y los aldehídos también muestran absorciones débiles ($\varepsilon \cong 10$ a 200) de transiciones $n \longrightarrow \pi^*$ «prohibidas». Debido a que el electrón promocionado deja un orbital (n) no enlazante, que tiene más energía que el orbital enlazante pi, ésta transición implica una pequeña cantidad de energía y resulta en una absorción de una longitud de onda mayor (menor frecuencia). Las transiciones $n \longrightarrow \pi^*$ de cetonas y aldehídos simples y no conjugados dan absorciones con valores de λ máxima entre 280 y 300 nm. Cada doble enlace adicional añadido conjugado con el grupo carbonilo incrementa el valor de la λ máxima en unos 30 nm.

Apéndice 4A Métodos y sugerencias para proponer mecanismos

En éste apéndice, consideraremos cómo un químico orgánico se aproxima sistemáticamente a un problema de mecanismos. A pesar de que no existe una «fórmula» para solucionar todos los problemas de mecanismos, este método debería proporcionar un punto de partida para que pueda empezar a adquirir experiencia y confianza. Los problemas solucionados en los que se aplica esta aproximación aparecen en las páginas 151, 303, 468, 815, 965, 1022 y 1047.

Determinación del tipo de mecanismo

Primero, hay que determinar qué condiciones o catalizadores están involucrados. En general, las reacciones se deberían clasificar en: (a) reacciones que involucran electrófilos fuertes (incluye reacciones catalizadas por un ácido), (b) reacciones que involucran nucleófilos fuertes (incluye reacciones catalizadas por una base), o (c) reacciones que involucran radicales libres. Estos tres tipos de mecanismos son bastante diferentes, y se debería primero intentar determinar qué tipo de reacción está implicada en el proceso antes de proponer un mecanismo. Si no está claro, se puede desarrollar más de un tipo de mecanismo y ver cuál de ellos es el más aproximado.

(a) En presencia de un ácido fuerte o de un reactivo que pueda proporcionar un electrófilo fuerte, el mecanismo probablemente involucra a electrófilos fuertes como intermedios. Las reacciones catalizadas por un ácido y las reacciones que implican a carbocationes (como la S_N1, E1 y la mayoría de las deshidrataciones de alcoholes), generalmente son de esta categoría.

(b) En presencia de una base fuerte o de un nucleófilo fuerte, el mecanismo probablemente involucra nucleófilos fuertes como intermedios. Las reacciones catalizadas por una base y aquellas cuya velocidad de reacción depende de la fuerza de la base (como la S_N2 y la E2), generalmente pertenecen a esta categoría.

(c) Las reacciones de radicales libres normalmente requieren un radical libre iniciador como el cloro, bromo, NBS, AIBN o un peróxido. En la mayoría de las reacciones de radicales libres, no hay necesidad de un ácido o base fuerte.

Aspectos importantes a tener en cuenta en todos los mecanismos

Una vez se haya determinado qué tipo de mecanismo se va a escribir, se habrá de utilizar los métodos expuestos a continuación para aproximarse al problema. Sin tener en cuenta el tipo de mecanismo, se debería seguir las tres reglas generales a la hora de proponer un mecanismo:

1. **Dibuje todos los enlaces y todos los sustituyentes de cada átomo de carbono afectado a lo largo del mecanismo. No utilice fórmulas condensadas o lineoangulares para los centros de reacción.** Átomos de carbono tríplemente enlazados serán normalmente intermedios reactivos: los carbocationes en las reacciones que involucran electrófilos fuertes, carbaniones en reacciones que involucran nucleófilos fuertes y radicales libres en reacciones radicalarias. Si dibuja fórmulas condensadas o fórmulas lineoangulares, podría equivocarse y situar indebidamente un átomo de hidrógeno, y localizar una especie reactiva en el carbono equivocado.
2. **Muestre simplemente un paso cada vez. No cambie dos o tres enlaces simultáneamente en un solo paso, a menos que los cambios tengan lugar de forma concertada.** Por ejemplo, tres parejas de electrones se mueven en un paso en la reacción de Diels-Alder; sin embargo, en la deshidratación de un alcohol, la protonación del grupo hidroxilo y la pérdida de agua son dos pasos separados.
3. **Utilice flechas curvadas para mostrar el *movimiento de los electrones*, siempre del nucleófilo (donador de electrones) al electrófilo (receptor de electrones).** Por ejemplo, un protón no tiene electrones para donar, entonces una flecha curvada nunca se debería dibujar desde un H^+ a ningún centro reactivo. Cuando un alqueno se ha protonado, la flecha debería ir desde los electrones del doble enlace al protón. No intente usar flechas curvas para mostrar hacia dónde va el protón (u otro reactivo). En una reacción de radicales libres, las flechas de media cabeza muestran cómo los electrones se juntan para formar enlaces o se separan para dar otros radicales.

Aproximaciones a tipos de mecanismos específicos

Reacciones que involucran electrófilos fuertes *Principios generales*: cuando un ácido fuerte o un electrófilo están presentes, hay que esperar intermedios que serán ácidos fuertes y/o electrófilos fuertes: los intermedios catiónicos son comunes. Los carbocationes, los átomos de oxígeno protonados (tríplemente enlazados), los átomos de nitrógeno protonados (con cuatro enlaces) y otros ácidos fuertes pueden estar involucrados. Cualquier base y nucleófilo en estas reacciones suele ser débil. Evite dibujar carbaniones, iones alcóxido y otras bases fuertes. Es muy poco probable que coexistan con ácidos fuertes y electrófilos fuertes.

Los grupos funcionales se convierten a menudo en carbocationes o en otros electrófilos fuertes mediante protonación o bien mediante una reacción con un electrófilo fuerte; entonces, el carbocatión u otros electrófilos fuertes reaccionan con nucleófilos débiles como un alqueno o el disolvente.

1. Considere los esqueletos del carbono de los reactivos y de los productos, e identifique cuál de los átomos de carbono de los productos es más probable que sea derivado de los átomos de carbono de los reactivos.
2. Considere si cualquiera de los reactivos es un electrófilo suficientemente fuerte como para reaccionar sin tener que ser activado. Si no, considere cómo uno de los reactivos se puede convertir en un electrófilo fuerte mediante la protonación de un centro reactivo que sea base de Lewis, complejación con un ácido de Lewis, o ionización.
3. Considere cómo un centro nucleofílico en otro reactivo (o, en una ciclación, otra parte de la misma molécula) puede atacar a éste electrófilo fuerte para formar el enlace necesario del producto. Dibuje el producto de esta formación de enlace. Si el intermedio es un carbocatión, se ha de considerar si es o no posible un reordenamiento para formar un enlace en el producto. Si no existe un posible ataque nucleofílico que vaya en la dirección del producto, se tienen que considerar otras posibles vías de conversión de uno de los reactivos a un electrófilo fuerte.

4. Considere cómo el producto de un ataque nucleofílico puede convertirse en el producto final (si tiene el esqueleto de carbono correcto) o reactivarse para formar otro enlace necesario en el producto.
5. Dibuje todos los pasos utilizando flechas curvadas para mostrar el movimiento de los electrones. Se tiene que mostrar cada paso por separado.

Reacciones que involucran nucleófilos fuertes *Principios generales*: cuando una base fuerte o un nucleófilo están presentes, se tienen que esperar unos intermedios que sean bases fuertes o nucleófilos fuertes. Los intermedios aniónicos son comunes en este tipo de reacciones. Los iones alcóxido, carbaniones estabilizados y otras bases fuertes pueden estar involucrados. Cualquier ácido y electrófilo implicados en estas reacciones son generalmente débiles. Se ha de evitar dibujar carbocationes, grupos carbonilos protonados, grupos hidroxilo protonados y otros ácidos fuertes. Es muy poco probable que coexistan con bases y nucleófilos fuertes.

Los grupos funcionales se convierten a menudo en nucleófilos fuertes mediante desprotonación. Así sucede con la desprotonación de la posición alfa del grupo carbonilo, del grupo nitro o del nitrilo; o por el ataque de otro nucleófilo fuerte. Entonces, el carbanión resultante u otro nucleófilo reacciona con un electrófilo débil como el grupo carbonilo, un haluro de alquilo o el doble enlace de un aceptor de Michael.

1. Considere los esqueletos de carbono de los reactivos y de los productos, e identifique cuál de los átomos de carbono de los productos es más probable que sea derivado de los átomos de carbono de los reactivos.
2. Considere si cualquiera de los reactivos es un nucleófilo suficientemente fuerte como para reaccionar sin tener que ser activado. Si no, considere, cómo uno de los reactivos se puede convertir en un nucleófilo fuerte mediante la desprotonación de un sitio o centro ácido de la molécula, o bien por el ataque sobre un centro electrofílico.
3. Considere cómo un centro nucleofílico en otro reactivo (o, en una ciclación, otra parte de la misma molécula) puede atacar a éste nucleófilo fuerte para formar el enlace necesitado en el producto. Dibuje el producto resultante de ésta formación de enlace. Si no se puede encontrar un centro electrofílico, se tiene que considerar otra manera de convertir uno de los reactivos en un nucleófilo fuerte.
4. Considere cómo el producto de un ataque nucleofílico puede convertirse en el producto final (si tiene el esqueleto de carbono correcto) o puede ser reactivado para formar otro enlace necesario en el producto.
5. Dibuje todos los pasos utilizando flechas curvadas para mostrar el movimiento de los electrones. Se tiene que mostrar cada paso por separado.

Reacciones que involucran radicales libres *Principios generales*: las reacciones de radicales libres generalmente se producen mediante mecanismos de reacción en cadena, utilizando un iniciador con un enlace fácilmente escindible (como el Cl_2, el Br_2 o un peróxido R—O—O—R) para empezar la reacción en cadena. Cuando se dibuja el mecanismo, téngase en cuenta los intermedios radicalarios (especialmente los altamente sustituidos o los intermedios con estabilización por resonancia). Los intermedios catiónicos y aniónicos no suelen estar presentes. Busque los radicales libres más estables, y evite los radicales de energía alta, como los átomos de hidrógeno.

Iniciación

1. Dibuje un paso que contenga la ruptura homolítica (con formación de radicales libres) del enlace débil en el iniciador para dar dos radicales.
2. Dibuje una reacción del iniciador con uno de las sustancias de partida para apreciar la posibilidad de convertir las sustancias de partida en intermedios radicalarios. El iniciador puede abstraer un átomo de hidrógeno o adicionarse a un doble enlace, dependiendo de qué reacción conduzca al producto observado. Puede considerar las energías de disociación de los enlaces para ver qué reacción es energéticamente favorable.

Propagación

1. Dibuje una reacción de la versión radicalaria de las sustancias de partida con otra molécula de otra sustancia de partida para formar el enlace que se necesite en el producto y generar un nuevo radical intermedio. Se necesitarán dos o más pasos de propagación para dar la reacción en cadena completa.

Terminación

1. Dibuje los pasos de terminación mostrando la recombinación o destrucción de los radicales. Los pasos de la terminación son reacciones paralelas y no una parte del mecanismo de formación del producto. La reacción entre dos radicales libres cualesquiera para dar una molécula neutra estable es una etapa de terminación, tal como lo es una colisión de un radical libre con las paredes del reactor o contenedor.

Apéndice 4B
Sugerencias para desarrollar síntesis de varios pasos

En éste apéndice, consideramos cómo un químico orgánico se aproxima sistemáticamente a un problema de una síntesis de varios pasos. Como en los problemas de mecanismos, no hay ninguna «fórmula» que se pueda utilizar para solucionar todos los problemas de síntesis; sin embargo, los estudiantes necesitan unas pautas para saber cómo empezar.

En un problema de una síntesis de varios pasos, la solución es raramente evidente. Una síntesis es mejor desarrollarla sistemáticamente trabajando hacia atrás (en la dirección retrosintética) y considerando vías alternativas para solventar cada fase de la síntesis. Una aproximación retrosintética estricta requiere considerar todas las posibilidades para el paso final, evaluando cada reacción y considerando cada forma de obtener cada uno de los posible precursores.

Esta aproximación exhaustiva consume demasiado tiempo. Funciona correctamente en un computador potente, pero la mayoría de los químicos orgánicos solucionan los problemas directamente abordando el aspecto crucial del problema sintético: los pasos necesarios para construir el esqueleto carbonado de la molécula objetivo. Una vez que el esqueleto de carbono se ha ensamblado (con una funcionalidad útil), convirtiendo los grupos funcionales temporales en aquellos que se requieren en la molécula final, el proceso, aparentemente, es relativamente fácil.

Los siguientes pasos sugieren un acercamiento sistemático para desarrollar una síntesis de varios pasos. Estos pasos deberían ayudarle a organizar sus ideas y abordar síntesis complejas como lo hacen muchos químicos orgánicos: en una dirección retrosintética general, pero haciendo énfasis en los pasos cruciales para ensamblar el esqueleto de carbono de la molécula que se quiere obtener. Los problemas solucionados que aplican esta aproximación aparecen en las páginas 357, 396 y 479.

1. Analice los grupos funcionales y el esqueleto del carbono del compuesto que se quiere obtener, considerando qué tipos de reacciones se pueden utilizar para crearlos.
2. Analice los grupos funcionales y los esqueletos de carbono de las sustancias iniciales (si se especifican), y considere cómo sus esqueletos pueden ensamblarse para dar el esqueleto del compuesto diana.
3. Compare los métodos para ensamblar los esqueletos de carbono de los precursores del compuesto que se quiere obtener. ¿Qué métodos producen un intermedio clave con el esqueleto de carbono correcto y con los grupos funcionales correctamente localizados para su conversión en la funcionalidad de la molécula objetivo?

   También estudie qué grupos funcionales son necesarios en los reactivos para los pasos de formación del esqueleto carbonado, y si son o no accesibles a partir de las sustancias de partida.
4. Escriba los pasos involucrados en el ensamblaje del intermedio clave con el esqueleto de carbono correcto.
5. Compare los métodos para convertir los grupos funcionales de los intermedios clave en aquellos presentes en el compuesto que se quiere obtener, y seleccione las reacciones que den el producto correcto. Los grupos funcionales reactivos son insertados generalmente en una etapa tardía en la síntesis, para prevenir que interfieran en etapas anteriores.

6. Trabaje hacia atrás (retrosíntesis) utilizando todos los pasos necesarios, y compare los métodos para sintetizar los precursores necesitados para el ensamblaje de los intermedios clave. Este proceso puede requerir escribir diversas posibles secuencias de reacciones y su evaluación, teniendo en cuenta la naturaleza y disponibilidad de las sustancias de partida.
7. Resuma la síntesis completa en la dirección directa (hacia delante), incluyendo todos los pasos y todos los reactivos, y compruebe que no haya errores ni omisiones.

APÉNDICE 5 Valores de pK_a de compuestos representativos

Compuesto	pK_a	Compuesto	pK_a	Compuesto	pK_a
$CH_3C\equiv\overset{+}{N}H$	−10.1	$O_2N-C_6H_4-\overset{+}{N}H_3$	1.0	$CH_3-C_6H_4-COOH$	4.3
HI	−10	(pirimidina protonada, $\overset{+}{N}H$)	1.0	$CH_3O-C_6H_4-COOH$	4.5
HBr	−9	$Cl_2CHCOOH$	1.3	$C_6H_5-\overset{+}{N}H_3$	4.6
$CH_3CH{=}\overset{+}{O}H$	−8	HSO_4^-	2.0	CH_3COOH	4.8
$CH_3C({=}\overset{+}{O}H)CH_3$	−7.3	H_3PO_4	2.1	(quinolina protonada, $\overset{+}{N}H$)	4.9
HCl	−7	(purina protonada, $H\overset{+}{N}$)	2.5	$CH_3-C_6H_4-\overset{+}{N}H_3$	5.1
$CH_3\overset{+}{S}H_2$	−6.8	FCH_2COOH	2.7	(piridina protonada, $\overset{+}{N}H$)	5.2
$CH_3C({=}\overset{+}{O}H)OCH_3$	−6.5	$ClCH_2COOH$	2.8	$CH_3O-C_6H_4-\overset{+}{N}H_3$	5.3
$CH_3C({=}\overset{+}{O}H)OH$	−6.1	$BrCH_2COOH$	2.9	$CH_3C(CH_3){=}\overset{+}{N}HCH_3$	5.5
H_2SO_4	−5	ICH_2COOH	3.2	$CH_3C(O)CH_2CH(O)$	5.9
(pirrol protonado, $\overset{+}{N}H$, CH_2)	−3.8	HF	3.2	$HO\overset{+}{N}H_3$	6.0
$CH_3CH_2\overset{+}{O}(H)CH_2CH_3$	−3.6	HNO_2	3.4	H_2CO_3	6.4
$CH_3CH_2\overset{+}{O}H_2$	−2.4	$O_2N-C_6H_4-COOH$	3.4	(imidazol protonado, $H\overset{+}{N}$ NH)	6.8
$CH_3\overset{+}{O}H_2$	−2.5	$HCOOH$	3.8	H_2S	7.0
H_3O^+	−1.7	$Br-C_6H_4-\overset{+}{N}H_3$	3.9	$O_2N-C_6H_4-OH$	7.1
HNO_3	−1.3	$Br-C_6H_4-COOH$	4.0	$H_2PO_4^-$	7.2
CH_3SO_3H	−1.2	C_6H_5-COOH	4.2	C_6H_5-SH	7.8
$C_6H_5-SO_3H$	−0.60				
$CH_3C({=}\overset{+}{O}H)NH_2$	0.0				
F_3CCOOH	0.2				
Cl_3CCOOH	0.64				
(piridina, $\overset{+}{N}-OH$)	0.79				

(continúa)

APÉNDICE 5 Valores de pK_a de compuestos representativos *(continuación)*

Compuesto	pK_a	Compuesto	pK_a	Compuesto	pK_a
$(CH_2)_2\overset{+}{N}H_2$	8.0	$C_6H_{11}\text{—}\overset{+}{N}H_3$	10.7	$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}H$	17
$H_2N\overset{+}{N}H_3$	8.1	$(CH_3)_2\overset{+}{N}H_2$	10.7	$(CH_3)_3COH$	18
$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}OOH$	8.2	$CH_3CH_2\overset{+}{N}H_3$	10.7	$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$	20
$CH_3CH_2NO_2$	8.6	$(CH_2)_5\overset{+}{N}H_2$	11.1	$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}OEt$	24.5
$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$	8.9	$(CH_2)_4\overset{+}{N}H_2$	11.3	$HC{\equiv}CH$	25
$C_5H_4N_4$	8.9	HPO_4^{2-}	12.3	$CH_3C{\equiv}N$	25
$HC{\equiv}N$	9.1	CF_3CH_2OH	12.4	$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}N(CH_3)_2$	30
$O(CH_2CH_2)_2\overset{+}{N}H_2$	9.3	$EtO\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}OEt$	13.3	NH_3	36
$Cl\text{—}C_6H_4\text{—}OH$	9.4	$HC{\equiv}CCH_2OH$	13.5	$(CH_2)_4NH$	36
$\overset{+}{N}H_4$	9.4	$H_2N\overset{\overset{O}{\|}}{C}NH_2$	13.7	CH_3NH_2	40
$HOCH_2CH_2\overset{+}{N}H_3$	9.5	$(CH_3)_3\overset{+}{N}CH_2CH_2OH$	13.9	$C_6H_5\text{—}CH_3$	41
$H_3\overset{+}{N}CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}O^-$	9.8	$C_3H_3N\text{—}NH$	14.4	C_6H_6	43
$C_6H_5\text{—}OH$	10.0	CH_3OH	15.5	$CH_2{=}CHCH_3$	43
$CH_3\text{—}C_6H_4\text{—}OH$	10.2	H_2O	15.7	$CH_2{=}CH_2$	44
HCO_3^-	10.2	CH_3CH_2OH	16.0	$(CH_2)_3$	46
CH_3NO_2	10.2	$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}NH_2$	16	CH_4	50
$H_2N\text{—}C_6H_4\text{—}OH$	10.3	$C_6H_5\text{—}\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$	16.0	CH_3CH_3	50
CH_3CH_2SH	10.5	C_4H_4NH	~17		
$(CH_3)_3\overset{+}{N}H$	10.6				
$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}OEt$	10.7				
$CH_3\overset{+}{N}H_3$	10.7				

SOLUCIONES DE LOS PROBLEMAS SELECCIONADOS

Estas respuestas cortas están algunas veces incompletas, pero deberían serviles de ayuda en la resolución de los problemas seleccionados. Las respuestas completas a todos los problemas se encuentran en el libro: *Manual de Soluciones.*

CAPÍTULO 1

1.5. (a) C—Cl; (b) C—O; (c) C—N; (d) C—S; (e) C—B; (f) N—Cl; (g) N—O; (h) N—S; (i) N—B; (j) B—Cl. **1.6.** (a) +1 en O; (b) +1 en N, −1 en Cl; (c) +1 en N, −1 en Cl; (d) +1 en Na, −1 en O; (e) +1 en C; (f) −1 en C; (g) +1 en Na, −1 en B; (h) +1 en Na, −1 en B; (i) +1 en O. −1 en B; (j) +1 en N: (k) +1 en K, −1 en O; (l) +1 en O. **1.12.** (a) CH_2O, $C_3H_6O_3$; (b) $C_2H_5NO_2$, el mismo; (c) C_2H_5Cl, el mismo; (d) C_2H_3Cl, $C_4H_6Cl_2$. **1.13.** (a) 0.209; (b) 13.875 **1.15.** (a) favorece los productos; (b) favorece los productos; (c) favorece los productos; (d) favorece los productos; (e) favorece los productos; (f) favorece los productos. **1.16.** No existe una estabilización por resonancia de la carga positiva cuando el otro átomo de oxígeno se protona. **1.17.** (a) ácido acético, etanol, metilamina: (b) etóxido, metilamina. etanol. **1.21.** (a) carbono: (b) oxígeno; (c) fósforo; (d) cloro. **1.28.** Las siguientes son estructuras condensadas que deberían convertirse a estructuras de Lewis: (a) $CH_3CH_2CH_2CH_3$ y $CH_3CH(CH_3)_2$; (b) $CH_3CH_2NH_2$ y CH_3NHCH_3; (c) $CH_2(CH_2OH)_2$ y $CH_3CHOHCH_2OH$ y $CH_3OCH_2OCH_3$ y otros; (d) $CH_2{=}CHOH$ y CH_3CHO. **1.32.** (a) C_5H_5N; (b) C_4H_9N; (c) C_4H_9NO; (d) $C_4H_9NO_2$; (e) $C_{11}H_{21}NO$; (f) $C_9H_{18}O$; (g) $C_7H_8SO_3$; (h) $C_6H_6O_3$. **1.33.** Fórmula empírica C_3H_6O; fórmula molecular $C_6H_{12}O_2$. **1.36.** (a) compuestos diferentes; (b) formas resonantes; (c) formas resonantes; (d) formas resonantes; (e) compuestos diferentes; (f) formas resonantes; (g) formas resonantes: (h) compuestos diferentes; (i) formas resonantes; (j) formas resonantes; **1.39.** (b) el átomo de nitrógeno ═NH es el más básico. **1.41.** (a) segundo; (b) primero; (c) segundo: (d) primero; (e) primero. **1.47.** (a) $CH_3CH_2O^-Li^+ + CH_4$; (b) metano; el CH_3Li es una base fuerte. **1.48.** (a) $C_9H_{12}O$; (b) $C_{18}H_{24}O_2$.

CAPÍTULO 2

2.2. sp^3; dos pares solitarios comprimen en ángulo de enlace a 104.5°. **2.4.** Carbono del metilo; sp^3, alrededor de 109.5°. Carbono del nitrilo *sp*, 180°. Nitrógeno del nitrilo *sp*, no existe ángulo de enlace. **2.6.** El carbono central es *sp*. con dos orbitales *p* no híbridos formando ángulos rectos. Cada grupo terminal $═CH_2$ debe estar alineado con uno de los orbitales *p*. **2.8.** El $CH_3—CH{=}N—CH_3$ muestra la isomería *cis-trans* sobre el doble enlace C═N, pero el $(CH_3)_2C{=}N—CH_3$ tiene dos sustituyentes idénticos en el átomo de carbono C═N, y no existen isómeros *cis-trans*. **2.10.** (a) isómeros *cis-trans*; (b) isómeros constitucionales; (c) isómeros constitucionales; (d) el mismo compuesto; (e) el mismo compuesto; (f) el mismo compuesto; (g) no son isómeros: (h) isómeros constitucionales; (i) el mismo compuesto; (j) isómeros constitucionales; (k) isómeros constitucionales. **2.13.** El momento dipolar del N—F se opone al momento dipolar del par solitario. **2.15.** La configuración *trans* posee un momento dipolar nulo ya que los momentos dipolares de los enlaces se cancelan. **2.18.** (a) $CH_3CH_2OCH_2CH_3$ (b) $CH_3CH_2NHCH_3$; (c) CH_3CH_2OH; (d) CH_3COCH_3. **2.19.** (a) alcano; (b) alqueno; (c) alquino; (d) cicloalquino; (e) cicloalcano; (f) hidrocarburo aromático y alqueno; (g) cicloalqueno; (h)alquino, alqueno; (i) hidrocarburo aromático y cicloalqueno. **2.20.** (a) aldehído; (b) alcohol; (c) cetona; (d) éter; (e) ácido carboxílico; (f) éter; (g) cetona: (h) aldehído: (i) alcohol. **2.21.** (a) amida; (b) amina; (c) éster; (d) ácido clorhídrico; (e) éter; (f) nitrilo; (g) ácido carboxílico; (h) éster cíclico; (i) cetona, éter cíclico; (j) amina cíclica; (k) amida cíclica; (l) amida; (m) cetona, amina; (n) éster cíclico; (o) nitrilo; (p) cetona. **2.25.** no son estereoisómeros. **2.26.** El ciclopropano tiene ángulos de enlace de 60°, comparado con los 109.5° de ángulo de enlace de un alcano no tensionado. **2.29** La formamida debe tener un átomo de nitrógeno con hibridación sp^2 porque está involucrado en el enlace pi en la otra forma resonante. **2.34.** Sólo (b) y (e). **2.35.** (a) isómeros constitucionales; (b) isómeros constitucionales; (c) isómeros *cis-trans*; (d) isómeros constitucionales; (e) isómeros *cis-trans;* (h) isómeros constitucionales. **2.36.** El CO_2 tiene una hibridación *sp* y es lineal; los momentos dipolares de los enlaces se cancelan. El átomo de azufre en el SO_2 tiene una hibridación sp^2 y la molécula no es lineal; los momentos dipolares de los enlaces no se cancelan. **2.38.** Ambos pueden formar enlaces de hidrógeno con el agua, pero sólo el alcohol puede formar enlaces de hidrógeno con él mismo. **2.40.** (a), (c), (h) y (l) pueden formar enlaces de hidrógeno en el estado puro. Estos cuatro más el (b), (d), (g), (i), (j) y (k) pueden formar enlaces de hidrógeno con el agua. **2.42.** (a) éter cíclico, (b) alcano cíclico, ácido carboxílico: (c) alqueno, aldehído; (d) aromático, cetona; (e) alqueno, éster cíclico; (f) amida cíclica; (g) nitrilo aromático, éter; (h) amina, éster.

CAPÍTULO 3

3.1. (a) $C_{25}H_{52}$; (b) $C_{44}H_{90}$; **3.2.** (a) 3-metilpentano; (b) 2-bromo-3-metilpentano; (c) 5-etil-2-metil-4-propilheptano; (d) 4-isopropil-2-metildecano. **3.4.** (a) 2-metilbutano; (b) 2,2-dimetilpropano; (c) 3-etil-2-metilhexano; (d) 2,4-dimetilhexano; (e) 3-etil-2,2,4,5-tetrametilhexano; (f) 4-*terc*-butil-3-metilheptano. **3.8.** (a) $C_{10}H_{22}$; (b) $C_{15}H_{32}$. **3.9.** (a) hexano < octano < decano; (b) $(CH_3)_3C\text{-}C(CH_3)_3$ < $CH_3CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ < octano. **3.14.** (a) 1,1-dimetil-3-(1-metilpropil)-ciclopentano o 3-*sec*-butil-1,1-dimetilciclopentano; (b) 3-ciclopropil-1,1-dimetilciclohexano; (c) 4-ciclobutilnonano. **3.16.** (b), (c) y (d). **3.17.** (a) *cis*-1-metil-3-propilciclobutano: (b) *trans*-1-*terc*-butil-3-etilciclohexano; (c) *trans*-1,2-dimetilciclopropano. **3.18.** La configuración *trans* es más estable. En el isómero *cis*, los grupos metilo están casi eclipsados. **3.28.** (a) *cis*-1,3-dimetilciclohexano; (b) *cis*-1,4-dimetilciclohexano; (c) *trans*-1,2-dimetilciclohexano; (d) *cis*-1,3-dimetilciclohexano; (e) *cis*-1,3-dimetilciclohexano; (f) *trans*-1,4-dimetilciclohexano. **3.30.** (a) biciclo[3.1.0]hexano; (b) biciclo[3.3.1]nonano; (c) biciclo[2.2.2]octano; (d) biciclo[3.1.1]octano **3.33.** (a) Todos excepto el tercero (isobutano) son *n*-butano. (b) El de arriba y el de abajo a la derecha son *cis*-2-buteno. El de arriba y el de abajo del centro son 1-buteno. El de arriba a la derecha es *trans*-2-buteno. El de abajo a la derecha es 2-metilpropeno. (c) El primero y el segundo son *cis*-1,2-dimetilciclopentano. El tercero y el cuarto son *trans*-1,2-dimetilciclopentano. El quinto es *cis*-1,3-dimetilciclopentano. **3.37.** (a) 3-etil-2,2,6-trimetilheptano; (b) 3-etil-2,6,7-trimetiloctano; (c) 3,7-dietil-2,2,8-trimetildecano; (d) 2-etil-1,1-dimetilciclobutano; (e) biciclo[4.1.0]heptano; (f) *cis*-1-etil-3-propilciclopentano; (g) (1,1-dietilpropil)ciclohexano; (h) *cis*-1-etil-4-isopropilciclodecano. **3.39.** (a) debería ser 3-metilhexano; (b) 3-etil-2-metilhexano: (c) 2-cloro-3-metilhexano; (d) 2,2-dimetilbutano; (e) *sec*-butilciclohexano o (1-metilpropil)ciclohexano; (f) debería ser *cis* o *trans*-1,2-dietilciclopentano. **3.40.** (a) octano; (b) 2-metilnonano; (c) nonano. **3.45.** El isómero *trans* es más estable, ya que los dos enlaces al segundo anillo del ciclohexano están en posiciones ecuatoriales.

CAPÍTULO 4

4.3. (a) Cada molécula de producto formada necesitaría un fotón de luz (el rendimiento cuántico sería de 1); (b) El metano no absorbe la luz visible que inicia la reacción, y el rendimiento cuántico sería de 1. **4.4.**

El hexano tiene tres tipos diferentes de átomos de hidrógeno, pero el ciclohexano sólo tiene un tipo. (b) Exceso alto de ciclohexano. **4.5.** (a) $K_{eq} = 2.3$; (b) $[CH_3Br] = [H_2S] = 0.40$ M, $[CH_3SH] = [HBr] = 0.60$ M. **4.8.** (a) positivo; (b) negativo; (c) no se puede predecir con facilidad. **4.10.** (a) iniciación +46 kcal/mol; propagación +16 y −24 kcal/mol; (c) global −8 kcal/mol. **4.11.** (a) primer orden; (b) orden 0; (c) orden global de uno. **4.13** (a) cero, cero, orden global de cero; (b) velocidad = K_r; (c) incrementa la superficie del catalizador de platino. **4.14.** (b) +3 kcal/mol; (c) −1 kcal/mol. **4.15** (c) +27 kcal/mol. **4.17.** (a) iniciación +36 kcal/mol; propagación +33 y −20 kcal/mol; (b) global +13 kcal/mol; (c) velocidad baja y una constante de equilibrio muy desfavorable. **4.18.** 1°: 2° proporción de 6 : 2, proporción del producto de un 75% el 1° y 25% el 2°. **4.22.** (a) La combustión del isooctano involucra radicales libres terciarios más estables y muy ramificados que reaccionan de una forma menos explosiva. (b) El alcohol *terc*-butílico forma radicales alcóxido relativamente estables que reaccionan de una forma menos reactiva. **4.29.** Estabilidad: (c) 3° > (b) 2° > (a) 1°. **4.30.** Estabilidad: (c) 3° > (b) 2° > (a) 1°. **4.38.** velocidad = $K_r[H+][(CH_3)_3C{-}OH]$; orden global de dos. **4.41.** $PhCH_2\cdot >$ $CH_2{=}CHCH_2\cdot > (CH3)_3C\cdot > (CH_3)_2CH\cdot > CH_3CH_2\cdot > CH_3$.

CAPÍTULO 5

5.1. quiral: muelle, pupitre, botella con tapón de rosca, rifle, nudo. **5.2.** (b), (d), (e) y (f) son quirales. **5.3.** (a) aquiral, sin C*; (b) aquiral, sin C*; (c) quiral, un C*; (d) aquiral, sin C*; (e) aquiral, sin C*; (f) quiral, un C*; (g) aquiral, dos C*; (h) quiral, dos C*; (i) aquiral, sin C*; (j) quiral, un C*; (k) quiral, dos C*. **5.5.** (a) plano especular, aquiral; (b) plano especular, aquiral; (c) quiral, sin plano especular; (d) quiral, sin plano especular; (e) quiral, sin plano especular; (f) con plano especular aquiral; (g) con plano especular o aquiral; (h) quiral, sin plano especular. **5.6.** (a) (*R*); (b) (*S*); (c) (*R*); (d) (*S*); (e) (*R*), (S); (f) (*R*), (*S*); (g) (*R*), (*S*); (h) (*R*); (i) (*S*). **5.8.** +8.7°. **5.10.** Diluir la muestra. Si desvía la luz polarizada en el sentido de las agujas del reloj, será (+) y si desvía la luz polarizada en el sentido contrario al de las agujas del reloj, será (−). **5.12.** e.e. = 33.3%. Rotación específica = 33.3% de +13.5° = +4.5°. **5.15.** (a), (b), (f) y (h) son quirales; sólo (h) tiene carbonos quirales. **5.16.** (a) enantiómero, enantiómero, lo mismo; (b) lo mismo, enantiómero, enantiómero; (c) enantiómero, lo mismo, lo mismo. **5.18.** (a), (d) y (f) son quirales. Las demás tienen planos especulares internos. **5.19.** (desde 5-17) (a) (*R*); (b) nada; (c) nada; (d) (2*R*), (3*R*); (e) (2*S*), (3*R*); (f) (2*R*), (3*R*); (los nuevos) (g) (*R*); (h) (*S*); (i) (*S*); **5.20.** (a) enantiómeros; (b) diastereómeros; (c) diastereómeros; (d) isómeros constitucionales; (e) enantiómeros; (f) diastereómeros; (g) enantiómeros; (h) el mismo compuesto; (i) diastereómeros. **5.23.** (a), (b) y (d) son parejas de diastereómeros y se pueden separar teóricamente según sus propiedades físicas. **5.30.** (a) el mismo compuesto; (b) enantiómeros; (c) enantiómeros; (d) enantiómeros; (e) enantiómeros; (f) diastereómeros; (g) enantiómeros; (h) el mismo compuesto. **5.32.** (a) −12.5°; (b) +8.6°. **5.34.** (b) (−)15.90°; (c) 7.95°/15.90° = 50% e.e. La composición es del 75% de (*R*) y del 25% de (*S*).

CAPÍTULO 6

6.1. (a) haluro de vinilo; (b) haluro de alquilo; (c) haluro de arilo; (d) haluro de alquilo; (e) haluro de vinilo; (f) haluro de arilo. **6.5.** El enlace C—Cl tiene una separación de carga (0.23 *e*) considerablemente más grande que la del enlace C—I (0.16 *e*). **6.7.** El agua es más densa que el hexano, de esta manera el agua forma la capa inferior. El cloroformo es más denso que el agua, de ésta forma el cloroformo forma la capa inferior. **6.11.** (a) sustitución; (b) eliminación; (c) eliminación, también una reducción. **6.13.** 0.02 mol/L por segundo. **6.14** (a) $(CH_3)_3COCH_2CH_3$; (b) $HC{\equiv}CCH_2CH_2CH_2CH_3$; (c) $(CH_3)_2CHCH_2NH_2$; (d) $CH_3CH_2C{\equiv}N$; (e) 1-yodopentano; (f) 1-fluoropentano. **6.16.** (a) $(CH_3CH_2)_2NH$, menos dificultado; (b) $(CH_3)_2S$, S más polarizable; (c) PH_3, P más polarizable; (d) CH_3S—, cargado negativamente; (e) $(CH_3)_3N$, N menos electronegativo, (f) CH_3S—, cargado negativamente, más polarizable; (g) $CH_3CH_2CH_2O$—, menos dificultado; (h) I—, más polarizable. **6.18.** yoduro de metilo > cloruro de metilo > cloruro de etilo > bromuro de isopropilo ≫ bromuro de neopentilo, yoduro de *terc*-butilo. **6.19.** (a) 2-metil-1-yodopropano; (b) bromuro de ciclohexilo; (c) bromuro de isopropilo; (d) 2-clorobutano; (e) yoduro de isopropilo. **6.24.** (a) 2-yodo-2-metilbutano; (b) 2-bromo-2-metilbutano; (c) 3-bromociclohexeno; (d) bromuro de ciclohexilo. **6.27.** (a) $(CH_3)_2C(OCOCH_3)CH_2CH_3$, orden uno; (b) 1-metoxi-2-metilpropano, segundo orden; (c) 1-etoxi-1-metilciclohexano, orden uno; (d) metoxiciclohexano, primer orden; (e) etoxiciclohexano, segundo orden. **6.33.** (a) $H_2C{=}CHCH_2CH_3$ y $CH_3CH{=}CHCH_3$; (b) $CH_3CH{=}C(CH_2CH_3)_2$; (c) $CH_3CH{=}C(CH_2CH_3)_2$ y $CH_2{=}CHCH(CH_2CH_3)_2$; (d) 1-metilciclohexeno y 3-metilciclohexeno. **6.35.** 2-butanol mediante S_N2. **6.43.** (a) 2-bromo-2-metil-pentano; (b)1-cloro-1-metil-ciclohexano; (c) 1,1-dicloro-3-fluoro-cicloheptano; (d) 4-(2-bromometil)-3-(fluorometil)-2-metilheptano; (e) 4,4-dicloro-5-ciclopropil-1-yodoheptano; (f) cis-1,2-dicloro-1-metilciclohexano. **6.44.** (a) 1-clorobutano; (b) 1-yodobutano; (c) 4-cloro-2,2-dimetilpentano; (d)1-bromo-2,2-dimetilpentano; (e) clorometilciclohexano; (f) 3-metil-1-bromopropano. **6.45.** (a) cloruro de *terc*-butilo; (b) 2-clorohexano; (c) bromociclohexano; (d) yodociclohexano; (e) 2-bromo-2-metilpentano; (f) 3-bromociclohexeno. **6.48.** (a) la velocidad de reacción se duplica; (b) la velocidad se multiplica por 6; (c) la velocidad aumenta. **6.55.** (a) (*R*)-2-butanol (inversión); (b) (*S*)-2-yodo-3-metilpentano (inversión); (c) mezcla racémica de 3-etoxi-2,3-dimetilpentanos (racemización). **6.56.** (a) dietil éter; (b) $PhCH_2CH_2CN$; (c) cHx-S-CH_3; (d) 1-yododecano; (e) yoduro de *N*-metilpiridinio; (f) $(CH_3)_3CCH_2CH_2NH_2$; (g) tetrahidrofurano; (h) *cis*-4-metilciclohexanol. **6.58.** (a) o.p. = e.e. = 15.58/15.90 = 98% (99% (*S*) y 1% (*R*)); (b) El e.e. de (*S*) disminuye el doble de rápido que el yoduro radioactivo se sustituye, por lo que da el enantiómero (*R*). Esto implica un mecanismo S_N2. **6.64.** NBS proporciona una baja concentración de bromo para la bromación radicalaria. La abstracción de uno de los dos hidrógenos CH_2 da lugar a un radical libre estabilizado por resonancia. El producto es $PhCHBrCH_3$.

CAPÍTULO 7

7.4. (a) uno; (b) uno; (c) tres; (d) cuatro; (e) cinco. **7.5.** (a) 4-metil-1-penteno; (b) 2-etil-1-hexeno; (c) 1,4-pentadieno; (d) 1,2,4-pentatrieno; (e) 2,5-dimetil-1,3-ciclopentadieno; (f) 4-vinilciclohexeno; (g) alilbenceno o 3-fenilpropeno; (h) *trans*-3,4-dimetilciclopenteno, (i) 7-metilen-1,3,5-cicloheptatrieno. **7.6.** (1) (a), (c) y (d) presentan isomería geométrica. **7.7.** (a) 2,3-dimetil-2-penteno; (b) 3-etil-1,4-hexadieno; (c) 1-metilciclopenteno; (d) dar posiciones de dobles enlaces, (e) especificar *cis* o *trans*; (f) (*E*) o (*Z*), no *cis*. **7.9.** 2,3-dimetil-2-buteno es más estable por 1.4 kcal/mol. **7.11.** (a) estable; (b) inestable; (c) estable; (d) estable; (e) inestable (quizás estable en frío); (f) estable; (g) inestable; (h) estable, (i) inestable (quizás estable en frío). **7.12.** (a) *cis*-1,2-dibromoeteno; (b) *cis* (el *trans* tiene momento dipolar de cero); (c) 1,2-diclorociclohexeno. **7.17.** No hay hidrógeno *trans* con el grupo saliente bromo. **7.23.** En el primer ejemplo los bromos son axiales; en el segundo, ecuatoriales. **7.26.** (a) $\Delta G > 0$, desfavorecida; (b) $\Delta G < 0$, favorecida. **7.27.** (a) bases fuertes y nucleófilas; (b) ácidos fuertes y electrófilos; (c) reacción en cadena radicalaria; (d) ácidos fuertes y electrófilos. **7.32.** (a) 2-etil-1-penteno; (b) 3-etil-2-penteno; (c) (3*E*,6*E*)-1,3,6-octatrieno; (d) (*E*)-4-etil-3-hepteno; (e) 1-ciclohexil-1,3-ciclohexadieno. **7.36.** (b), (c) y (f) presentan isomería geométrica. **7.38.** (a) ciclopenteno; (b) 2-metil-2-buteno (mayoritario) y 2-metil-1-buteno (minoritario); (c) 1-metilciclohexeno (mayoritario) y metilenciclohexano (minoritario); (d) 1-metilciclohexeno (minoritario) y metilenciclohexano (mayoritario). **7.42.** (a) un 1-halobuteno; (b) un haluro de *terc*-butilo; (c) un 3-halopentano; (d) un halometilciclohexano; (e) un 4-halociclohexano (preferentemente *cis*). **7.44.** (a) 2-penteno; (b) 1-metilciclopenteno; (c) 1-metilciclohexeno; (d) 2-metil-2-buteno (reordenamiento). **7.56.** El con reordenamiento por un desplazamiento alquilo. El, producto de Saytzeff, viola la regla de Bredt.

CAPÍTULO 8

8.1. (a) 2-bromopropano; (b) 2-cloro-2-metilpropano; (c) 1-yodo-1-metilciclohexano; (d) mezcla de *cis* y *trans* 3-metil y 4-metilciclohexano. **8.3.** (a) 1-bromo-2-metilpropano; (b) 1-bromo-2-metilciclopropano; (c) 2-bromo-1-fenilpropano. **8.6.** (a) 1-metilciclopentanol; (b) 2-fenil-2-propanol; (c) 1-fenilciclohexanol. **8.10.** (b) 1-propanol; (d) 2-metil-3-pentanol; (f) *trans*-2-metilciclohexanol. **8.13** (a) *trans*-2-metilcicloheptanol; (b) mayoritariamente 4,4-dimetil-2-pentanol; (c) —OH *exo* en el carbono menos sustituido. **8.16.** El carbocatión puede ser atacado desde cualquier cara. **8.22.** (a) CH_2I_2 + Zn(Cu); (b) CH_2Br_2, NaOH, H_2O, PTC; (c) deshidratante (H_2SO_4), a continuación, $CHCl_3$, NaOH/H_2O, PTC. **8.28.** (a) Cl_2, H_2O; (b) KOH/calor, a continuación, Cl_2/H_2O; (c) H_2SO_4/calor, a continuación, Cl_2/H_2O. **8.34.** (a) *cis*-ciclohexano-1,2-diol; (b) *trans*-ciclohexano-1,2-diol; (c), (f) (*R*,*S*)-2,3-pentanodiol (enantiómero +); (d), (e) (*R*,*R*)-2,3-pentanodiol (enantiómero +). **8.35.** (a) OsO_4/H_2O_2; (b) CH_3CO_3H/H_3O^+; (c) CH_3CO_3H/H_3O^+; (d) OsO_4/H_2O_2. **8.51.** $H_2C{=}CH{-}COOCH_2CH_3$. **8.55.** (a) 2-metilpropeno (catión terciario); (b) 1-metilciclohexeno (catión terciario); (c) 1,3-butadieno (catión estabilizado por resonancia). **8.59.** (a) 1-metilciclohexeno, RCO_3H/H_3O^+; (b) ciclooctcno, OsO_4/H_2O_2; (c) *trans*-ciclodeceno, Br_2; (d) ciclohexeno, Cl_2/H_2O. **8.62.** $CH_3(CH_2)_{12}CH{=}CH(CH_2)_7CH_3$, *cis* o *trans* desconocido.

CAPÍTULO 9

9.3. descomposición en sus elementos, C e H_2. **9.4.** tratar la mezcla con $NaNH_2$ para eliminar el 1-hexino **9.5.** (a) $Na^+ \ ^-C{\equiv}CH$ y NH_3; (b) $Li^+ \ ^-C{\equiv}CH$ y CH_4; (c) no hay reacción; (d) no hay reacción; (e) acetileno + $NaOCH_3$; (f) acetileno + NaOH; (g) no hay reacción; (h) no hay reacción, (i) NH_3 + $NaOCH_3$. **9.7.** (a) $NaNH_2$; haluro de butilo; (b) $NaNH_2$; haluro de propilo; $NaNH_2$; haluro de metilo; (c) $NaNH_2$; haluro de etilo; se repite; (d) la reacción S_N2 en el haluro de *sec*-butilo no es favorable; (e) $NaNH_2$; haluro de isobutilo (rendimiento bajo); $NaNH_2$; haluro de metilo; (f) el $NaNH_2$ añadido para la segunda sustitución en el 1,8-dibromooctano puede atacar al haluro. **9.8.** (a) acetiluro de sodio + óxido de etileno; (b) acetiluro de sodio + formaldehído; (c) acetiluro de sodio + CH_3I, a continuación, $NaNH_2$, a continuación $CH_3CH_2CH_2CHO$; (d) acetiluro de sodio + CH_3I, a continuación, $NaNH_2$, a continuación $CH_3CH_2COCH_3$. **9.10.** Alrededor de 1 : 70. **9.13.** (a) H_2, Lindlar; (b) Na, NH_3; (c), (d) añadir un halógeno, deshidrohalogenar el alquino, reducir lo que se necesite. **9.16.** (a) $CH_3CCl_2CH_2C_5H_{11}$ y $CH_3CH_2CCl_2C_5H_{11}$; (b) los pares solitarios en el Cl ayudan a estabilizar el carbocatión. **9.18.** (a) Cl_2; (b) HBr, peróxidos; (c) HBr, no son peróxidos; (d) exceso de Br_2; (e) reducir a 1-hexeno, añadir HBr; (f) exceso de HBr. **9.20.** (a) los dos extremos del enlace triple son equivalentes; (b) los dos extremos del enlace triple no son equivalentes, pero no lo suficientemente diferentes para una buena selectividad. **9.21.** (a) 2-hexanona; hexanal; (b) mezcla de 2-hexanona y 3-hexanona; (c) 3-hexanona para las dos; (d) ciclodecanona para las dos. **9.24.** (a) $CH_3C{\equiv}C(CH_2)_4C{\equiv}CCH_3$. **9.28.** (a) etil metil acetileno; (b) fenilacetileno; (c) *sec*-butil *n*-butil acetileno; (d) *sec*-butil *terc*-butil acetileno. **9.31.** se forma la sal del metal pesado del alquino terminal. **9.38.** 1,3-ciclohexadieno con ($HC{\equiv}C{-}CH{=}CH{-}$) en la posición 1 (*cis* o *trans*).

CAPÍTULO 10

10.1. (a) 2-fenil-2-propanol; (b) 5-bromo-5-heptanol; (c) 4-metil-3-ciclohexen-1-ol; (d) *trans*-2-metilciclohexanol; (e) (*E*)-2-cloro-3-metil-2-penten-1-ol; (f) (2*R*,3*S*)-2-bromo-3-hexanol. **10.4.** (a) 8,8-dimetil-2,7-nonanodiol; (b) 1,8-octanodiol; (c) *cis*-2-ciclo; (d) 3-ciclopentil-2,4-heptanediol. **10.5.** (a) ciclohexanol; más compacto; (b) 4-metilfenol; más compacto, enlaces de H más fuertes; (c) 3-etil-3-hexanol; más esférico; (d) ciclooctano-1,4-diol; más grupos OH por carbono; (e) enantiómeros; misma solubilidad. **10.7.** (a) metanol; menos sustituido; (b) 1-cloroetanol; el cloro más cerca del grupo OH; (c) 2,2-dicloroetanol; dos cloros para estabilizar el alcóxido. **10.9.** Los aniones del 2-nitrofenol y del 4-nitrofenol (pero no del 3-nitrofenol) se estabilizan por resonancia con el grupo nitro. **10.10.** (a) El fenol (izquierda) se desprotona utilizando hidróxido de sodio; se disuelve; (b) en un embudo de decantación, el alcohol (derecha) irá a la fase del éter y el compuesto fenólico irá a la fase del hidróxido de sodio acuoso. **10.11.** (b), (f), (g), (h). **10.15.** (a) Añadir bromuro de fenilmagnesio a la benzofenona, PhCOPh; (b) Añadir yoduro de metilmagnesio a la ciclohexanona; (c) Añadir bromuro de propilmagnesio a la diciclohexilcetona. **10.17.** (a) 2 PhMgBr + PhCOCl; (b) 2 CH_3CH_2MgBr + $(CH_3)_2CHCOCl$; (c) 2 *c*-HxMgBr + PhCOCl. **10.19.** (a) PhMgBr + óxido de etileno; (b) $(CH_3)_2CHCH_2MgBr$ + óxido de etileno; (c) bromuro de 2-metilciclohexilmagnesio + óxido de etileno. **10.23.** (a) Grignard elimina el protón NH; (b) Grignard ataca al éter; (c) El agua destruirá el Grignard; (d) el Grignard elimina el protón OH. **10.26.** (a) ácido heptanoico + $LiAlH_4$; o heptanal + $NaBH_4$; (b) 2-heptanona + $NaBH_4$; (c) 2-metil-3-hexanona + $NaBH_4$; (d) cetoéster + $NaBH_4$. **10.34.** (a) 1-hexanol, mayor superficie; (b) 2-hexanol, enlazado con hidrógeno; (c) 1,5-hexanodiol, dos grupos OH; (d) 2-hexanol. **10.38.** (a) ciclohexil-metanol; (b) 2-ciclopentil-2-pentanol; (c) 2-metil-1-fenil-1-propanol; (d) metano + 3-hidroxiciclohexanona; (e) 5-fenil-5-nonanol; (f) trifenilmetanol; (g) 1,1-difenil-1-propanol; (h) 3-(2-hidroxietil)ciclohexanol; (i) reducción de la cetona, pero no del éster; (j) alcohol isobutílico; (k) el alcohol terciario; (l) el alcohol secundario; (m) ciclohexano; (n) (2*S*,3*S*)-2,3-hexanodiol (enantiómero +); (o) (2*S*,3*R*)-2,3-hexanodiol (enantiómero +); (p) 1,4-heptadieno. **10.39.** (a) EtMgBr; (b) Grignard con formaldehído; (c) *c*-HxMgBr; (d) Grignard con óxido de etileno; (e) Grignard con formaldehído; (f) 2 CH_3MgI; (g) bromuro de ciclopentilmagnesio.

CAPÍTULO 11

11.1. (a) oxidación, oxidación; (b) oxidación, oxidación, reducción, oxidación; (c) ninguna (C2 oxidación, C3 reducción); (d) reducción; (e) ninguna; (f) oxidación; (g) ninguna; (h) ninguna; (i) oxidación; (j) oxidación, a continuación, no pasa nada; (k) reducción, a continuación, oxidación. **11.6.** (a) PCC; (b) ácido crómico; (c) ácido crómico o reactivo de Jones; (d) PCC; (e) ácido crómico; (f) deshidratación, hidroboración, oxidación (ácido crómico o reactivo de Jones). **11.7.** Un alcohólico tiene más alcohol deshidrogenasa. Se necesita más etanol para enlazarse con esta mayor cantidad de enzima. **11.8.** CH_3COCHO (piruvaldehído) y $CH_3COCOOH$ (ácido pirúvico) **11.10.** Se trata el tosilato con: (a) bromo; (b) amoniaco; (c) etóxido; (d) cianuro. **10.14.** (a) ácido crómico o reactivo de Lucas; (b) ácido crómico; (c) reactivo de Lucas; (d) reactivo de Lucas; el alcohol alílico forma un carbocatión estabilizado por resonancia; (e) reactivo de Lucas. **11.19.** (a) cloruro de tionilo (retención); (b) tosilato (retención), a continuación S_N2 utilizando ión cloruro (inversión). **11.20.** catión deslocalizado por resonancia, carga positiva repartida entre dos carbonos. **11.22.** (a) 2-metil-2-buteno (+2-metil-1-buteno); (b) 2-penteno (+1-penteno); (c) 2-penteno (+1-penteno); (d) *c*-Hx$=C(CH_3)_2$ (+1-isopropilciclohexeno); (e) 1-metilciclohexeno (+3-metilciclohexeno). **11.25.** La utilización de R—OH y R′—OH formará R—O—R, R′—O—R′ y R—O—R′. **11.31.** (a) $CH_3CH_2CH_2COCl$ + 1-propanol; (b) CH_3CH_2COCl + 1-butanol; (c) $(CH_3)CHCOCl$ + *p*-metilfenol; (d) cloruro de benzoílo + ciclopropanol. **11.33.** Una solución ácida (para protonar el alcohol) protona el ión metóxido. **11.34.** (a) el alcóxido del ciclohexanol y un haluro de etilo o tosilato; (b) deshidratación del ciclohexanol. **11.42.** (a) Na, a continuación, bromuro de etilo; (b) NaOH, a continuación, PCC al aldehído; Grignard, a continuación, deshidratación; (c) Mg en éter, a continuación, $CH_3CH_2CH_2CHO$, a continuación, oxidación; (d) PCC, a continuación, EtMgBr. **11.45.** utilización de CH_3SO_2Cl. **11.46.** (a) cloruro de tionilo; (b) tosilato, desplazamiento con bromuro. **11.52.** el compuesto A es 2-butanol. **11.58.** X es 1-buten-4-ol; Y es tetrahidrofurano (éter cíclico de cinco miembros).

CAPÍTULO 12

12.3. (a) alqueno; (b) alcano; (c) alquino terminal. **12.4.** (a) amina (primaria); (b) ácido; (c) alcohol. **12.5.** (a) cetona conjugada; (b) és-

ter; (c) amida primaria. **12.6.** (a) 3070 —C—H; 1642 C=C *alqueno*; (b) 2712, 2814-CHO; 1691 carbonilo de *aldehído*; (c) región C—H expandida —COOH; 1703 grupo carbonilo (puede estar conjugado); 1650 C=C (puede estar conjugado) *ácido conjugado*; (d) éster o cetona tensionada, *éster*. **12.7.** (a) Bromo (C_6H_5Br); (b) Yodo (C_2H_5I); (c) Cloro (C_4H_7Cl); (d) Nitrógeno ($C_7H_{17}N$).**12.10.** Probablemente 2,6-dimetil-3-octeno o 3,7-dimetil-3-octeno. **12.11.** 126: pérdida de agua; 111: ruptura alílica; 87: ruptura próxima a un alcohol. **12.14.** (a) alrededor de 1 660 y 1 710; el carbonilo es mucho más fuerte; (b) alrededor de 1 660 para ambos: el enol es mucho más fuerte; (c) en torno a 1 660 para ambos; la imina es mucho más fuerte; (d) alrededor de 1 660 para ambos, el alqueno terminal es más fuerte. **12.16.** (a) CH_2=C(CH_3)COOH; (b) $(CH_3)_2CHCOCH_3$; (c) $PhCH_2C$≡N; (d) $PhNHCH_2CH_3$. **12.17.** (a) 86, 71, 43; (b) 98, 69; (c) 84, 69, 87, 45.

CAPÍTULO 13

13.1. (a) 2.17 ppm; (b) 0.0306 gauss; (c) 2.17 ppm (d) 651 Hz. **13.3.** (a) 3; (b) 2; (c) 3; (d) 5. **13.6.** (a) 2-metil-3-butin-2-ol; (b) *para*-dimetoxibenceno; (c) 1,2-dibromo-2-metilpropano.**13.10.** *trans*-CHCl=CHCN. **13.11.** (a) 1-cloropropano; (b) *para*-metilbenzoato de metilo, $CH_3C_6H_4COOCH_3$. **13.14.** (a) H_a = 9.7 ppm (doblete); H_b = 6.6 ppm (multiplete); H_c = 7.4 ppm (doblete); (b) J_{ab} = 8 Hz, J_{bc} = 18 Hz (aprox.). **13.18.** (a) 5; los dos hidrógenos de C3 son diastereotópicos; (b) 6; todos los grupos CH_2 tienen hidrógenos diastereotópicos; (c) 6; tres de ellos en el fenilo, y los hidrógenos CH_2 son diastereotópicos; (d) 3; los hidrógenos *cis* y *trans* con respecto a C1 son diastereotópicos. **13.21.** (a) butano-1,3-diol; (b) $H_2NCH_2CH_2OH$. **13.24.** (a) $(CH_3)_2CHCOOH$; (b) $PhCH_2CH_2CHO$; (c) $CH_3COCOCH_2CH_3$; (d) CH_2=CHCH(OH)CH_3; (e) $CH_3CH_2C(OH)(CH_3)CH(CH_3)_2$. **13.29.** (a) alcohol alílico, H2C=$CHCH_2OH$. **13.30.** (a) lactona del ácido 2-hidroxibutanoico. **13.31.** (a) ciclohexeno. **13.32.** Bromuro de isobutilo **13.36.** (a) alcohol isopropílico. **13.38.** (a) $PhCH_2CH_2OCOCH_3$. **13.42.** 1,1,2-tricloropropano **13.45.** **A** es 2-metil-2-buteno (producto Saytzeff); **B** es 2-metil-1-buteno **13.47.** $PhCH_2CN$.

CAPÍTULO 14

14.2. $(CH_3CH_2)_2O^+$—$AlCl_3^-$. **14.4.** (a) ciclopropil metil éter; metoxiciclopropano; (b) etil isopropil éter; 2-etoxipropano; (c) 2-cloroetil metil éter; 1-cloro-2-metoxietano; (d) 2-metiloxi-2,3-dimetilpentano; (e) *sec*-butil *terc*-butil éter; 2-(1,1-dimetiletoxi)-butano; (f) *trans*-2-metoxiciclohexanol (no es un nombre común). **14.6.** (a) dihidropirano; (b) 2-cloro-1,4-dioxano; (c) 3-isopropilpirano; (d) *trans*-2,3-dietiloxirano o *trans*-3,4-epoxihexano; (e) 3-bromo-2-etoxifurano; (f) 3-bromo-2,2-dimetiloxetano. **14.11.** La deshidratación intermolecular de una mezcla de metanol y etanol produciría una mezcla de dietil éter, dimetil éter y etil metil éter. **14.13.** La deshidratación intermolecular puede darse en (a). Use el proceso de Williamson para las otras dos. **14.15.** (a) bromociclohexano y bromuro de etilo; (b) 1,5-diyodopentano; (c) fenol y bromuro de metilo;(e) fenol, bromuro de etilo y 1,4-dibromo-2-metilbutano. **14.22.** La epoxidación de etileno da óxido de etileno y la hidratación catalítica de etileno da etanol. La apertura del epóxido catalizada por un ácido en etanol como disolvente da celosolve. **14.26.** (a) $CH_3CH_2OCH_2CH_2ONa$; (b) $H_2NCH_2CH_2ONa$; (c) Ph—OCH_2CH_2ONa; (d) $PhNHCH_2CH_2ONa$. **14.27.** (a) 2-metil-1,2-propanodiol, ^{18}O en el grupo hidroxilo de C2; (b) 2-metil-1,2-propanodiol, ^{18}O en el grupo hidroxilo de C1; (c), (d) los mismos productos. (*S,S*) y (*R,R*). **14.28.** (a) $(CH_3)_2CH$—CH_2CH_2—OH; (b) CH_3—$CH_2C(CH_3)_2$—OH; (c) 1-ciclopentil-1-butanol. **14.34.** (a) El éter antiguo se había oxidado formando peróxidos. Por destilación, los peróxidos se concentraron y al ser calentados detonaron; (b) descarte el éter antiguo o trátelo previamente con agentes reductores para eliminar los peróxidos. **14.38.** (a) epóxido + bromuro de fenilmagnesio; (b) epóxido + metóxido de sodio en metanol; (c) epóxido + metanol, H^+. **14.42.** Adición de sodio seguida de yoduro de etilo da retención de configuración. La tosilación produce retención y la reacción de Williamson produce inversión. Segundo producto +15.6°. **14.46.** $(CH_3OCH_2CH_2)_2O$. **14.47.** feniloxirano.

CAPÍTULO 15

15.1. (a) 2,4-hexadieno < 1,3-hexadieno < 1,4-hexadieno < 1,5-hexadieno < 1,2-hexadieno < 1,3,5-hexatrieno; (b) 3° < 5° < 1° < 4° < 2°. **15.6.** 3-etoxi-1-metil-ciclopenteno y 3-etoxi-3-metil-ciclopenteno. **15.8.** (a) **A** es 3,4-dibromo-1-buteno; **B** es 1,4-dibromo-2-buteno;(c) sugerencia **A** es el producto cinético, **B** es el termodinámico; (d) isomerización a una mezcla en equilibrio. 10% de **A** y 90% de **B**; **15.9.** (a) 1-(bromometil)-ciclohexeno y 2-bromo-1-metileno-ciclohexano. **15.10.** (a) 3-bromo-ciclopenteno; (b) (*cis* y *trans*)-4-bromo-2-penteno; (c) $PhCH_2Br$. **15.12.** ambos generan el mismo carbanión alílico. **15.13.** (a) bromuro de alilo + *n*-butillitio; (b) isopropillitio + 1-bromo-2-buteno. **15.20.** (b) cicloadición [4+2] de un butadieno con un enlace de otra molécula de butadieno. **15.21.** 800. **15.22.** (a) 353 nm; (b) 313 nm; (c) 232 nm; (d) 273 nm; (e) 237 nm. **15.24.** (a) aislado; (b) conjugado; (c) acumulado; (d) conjugado y aislado; (e) conjugado. **15.25.** (a) alil-ciclohexano; (b) 3-clorociclopenteno; (c) 3-bromo-2-metilpropeno; (d) 3-bromo-1-penteno y 1-bromo-2-penteno; (e) 4-bromo-2-buten-1-ol y 1-bromo-3-buten-2-ol; (f) 5,6-dibromo-1,3-hexadieno, 1,6-dibromo-2,4-hexadieno y 3,6-dibromo-1,4-hexadieno (minoritario); (g) 1-(metoximetil)-2-metil-ciclopenteno y 1-metoxi-1-metil-2-metilenociclopentano; (h), (i) aductos de Diels-Alder. **15.26.** (a) bromuro de alilo + bromuro de isobutil magnesio; (b) 1-bromo-3-metil-2-buteno + $CH_3CH_2C(CH_3)_2MgBr$. **15.28.** (a) 19.000; (b) segunda estructura. **15.29.** 3-bromo-1-hexeno y (*cis* y *trans*)-1-bromo-2-hexeno. **15.32.** (a) el producto isomerizado, 1 630 sugiere conjugación; (b) 2-propil-1,3-ciclohexadieno.

CAPÍTULO 16

16.2. (a) +7.6 Kcal/mol; (b) −21.2 Kcal/mol; (c) −26.8 Kcal/mol. **16.5.** dos de los 8 electrones pi están desapareados en dos orbitales no enlazantes, lo que supone una configuración inestable. **16.7.** (a) no aromático (los hidrógenos internos evitan la coplanaridad); (b) no aromático (un átomo del anillo no tiene orbital *p*); (c) aromático, [14]anuleno; (d) aromático (en el sistema exterior). **16.8.** el azuleno es aromático pero los otros dos son antiaromáticos. **16.10.** el catión (ión ciclopropeno) es aromático; el anión es antiaromático. **16.12.** (a) antiaromático si es plano; (b) aromático si es plano; (c) aromático si es plano; (d) antiaromático si es plano; (e) no aromático; (f) aromático si es plano. **16.14.** tetrafluoborato de ciclopropenio. **16.18.** (a) aromático; (b) aromático; (c) no aromático; (d) aromático; (e) aromático; (f) no aromático; (g) aromático. **16.22.** (a) fluorobenceno; (b) 4-fenil-1-butino; (c) 3-metil-fenol o *m*-cresol; (d) *o*-nitroestireno; (e) ácido *p*-bromobenzoico; (f) isopropil fenil éter; (g) 3,4-dinitrofenol; (h) bencil etil éter. **16.25.** 3-fenil-2-propeno-1-ol. **16.28.** (a) *o*-diclorobenceno; (b) *p*-nitroanisol; (c) ácido 2,3-dibromobenzoico; (d) 2,7-dimetoxi-naftaleno; (e) ácido *m*-clorobenzoico; (f) 2,4,6-triclorofenol; (g) 2-(1-metilpropil)-benzaldehído; (h) fluoroborato de ciclopropenio. **16.30.** el segundo es desprotonado para transformarse en anión ciclopentadienilo aromático. **16.31.** (d), (e) la cuarta estructura, con dos anillos de tres miembros, se consideraba la más apropiada y se llamó benceno de Ladenburg. **16.37.** (a) 3; (b) 1; (c) *m*-dibromobenceno. **16.38.** α-cloro-acetofenona. **16.40.** (a) no; (b) 6 en cada; total 12, comparado con 10 en el naftaleno; (c) (6 × 28.6) − 100 = 71.6 Kcal, 35.8 Kcal por anillo, casi tanto como el benceno (36 Kcal). El naftaleno sólo tiene 60 Kcal, 30 por anillo. **16.42.** desprotonar para dar un anión con 10 electrones pi. **16.45.** 2-isopropil-5-metil-fenol.

CAPÍTULO 17

17.4. el complejo sigma en el *p*-xileno tiene la carga positiva en dos carbonos 2° y un carbono 3° comparado con tres carbonos 2° en el benceno. **17.10.** el bromo se adiciona al alqueno pero sustituye a un hi-

drógeno en el éter arílico liberando HBr gas. **17.11.** la nitración se lleva a cabo en medio ácido fuerte y el grupo amino de la anilina se protona para dar un grupo desactivador —NH_3^+. **17.13.** 1-bromo-1-clorociclohexano; el catión intermedio se estabiliza mediante una forma resonante del ión bromonio. **17.14.** (a) 2,4- y 2,6-dinitrotolueno; (b) 3-cloro-4-nitrotolueno y 5-cloro-2-nitrotolueno; (c) ácidos 3- y 5-nitro-2-bromobenzoico; (d) ácido 4-metoxi-3-nitrobenzoico; (e) 5-metil-2-nitrofenol y 3-metil-4-nitrofenol. **17.17.** (a) fenilciclohexano; (b) *o*- y *p*-metilanisol, con productos de sobrealquilación; (c) 1-isopropil-4-(1,1,2-trimetilpropil)benceno. **17.18.** (a) fenilciclohexano; (b) *terc*-butilbenceno; (c) *p*-di(*terc*-butil)benceno; (d) *o*- y *p*-isopropil-tolueno. **17.19.** (a) *terc*-butilbenceno; (b) 2- y 4-(*sec*-butil)-tolueno; (c) no hay reacción; (d) (1,1,2-trimetilpropil)benceno. **17.20.** (a) *sec*-butilbenceno y otros; (b) OK; (c) + disus, trisus; (d) OK (algún *orto*); (e) OK. **17.22.** (a) $(CH_3)_2CHCH_2COCl$, benceno, $AlCl_3$; (b) $(CH3)_3CCOCl$, benceno, $AlCl_3$; (c) PhCOCl, benceno, $AlCl_3$; (d) CO/HCl, $AlCl_3/CuCl$, anisol; (e) Clemmensen en (b); (f) $CH3(CH2)_2COCl$, benceno, $AlCl_3$ y a continuación Clemmensen. **17.23.** el fluoruro se libera en una etapa rápida exotérmica; el enlace C—F sólo se debilita ligeramente en el estado de transición similar a los reactivos (postulado de Hammond). **17.25.** (a) 2,4-dinitroanisol; (b) 2,4- y 3,5-dimetilfenol; (c) *N*-metil-4-nitroanilina; (d) 2,4-dinitrofenilhidrazina. **17.29.** (a) (triclorometil)hexaclorociclohexano; (b) 1-metil-1,4-ciclohexadieno; (c) *cis* y *trans*-1,2-dimetil-ciclohexano; (d) 1,4-dimetil-1,4-ciclohexadieno. **17.30.** (a) ácido benzoico; (b) ácido benzóico; (c) ácido *o*-ftálico. **17.33.** 60% beta, 40% alfa; relación de reactividad 1.9 : 1. **17.36.** (a) 1-bromo-1-fenilpropano. **17.38.** (a) HBr, a continuación un reactivo de Grignard con óxido de etileno; (b) CH_3COCl y $AlCl_3$, a continuación Clemmensen, Br_2 y luz, a continuación CH_3O^-; (c) nitrato, a continuación Br_2 y luz, seguido de NaCN. **17.40.** (a) 3-etoxi-tolueno; (b) acetato de *m*-tolilo; (c) 2,4,6-tribromo-3-metilfenol; (d) 2,4,6-tribromo-3-(tribromometil)fenol; (e) 2-metil-1,4-benzoquinona; (f) 2,4-di(*terc*-butil)-3-metil-fenol. **17.50.** indanona. **17.55.** la especie amarilla es el catión trifenilmetilo. **17.60.** control cinético a 0°C, control termodinámico a 100°C. **17.61.** bromación y a continuación reactivo de Grignard con 2-butanona.

CAPÍTULO 18

18.1. (a) 5-hidroxi-3-hexanona; etil β-hidroxipropil cetona (b) 3-fenil butanal: β-fenil butiraldehído; (c) *trans*-2-metoxi-ciclohexano-carbaldehído; (d) 6,6-dimetil-2,4-ciclohexadienona. **18.2.** (a) 2-fenilpropanal; (b) acetofenona. **18.3.** no hay hidrógenos γ. **18.5.** (a) < 200, 280; (b) 230, 310; (c) 280, 360; (d) 270, 350. **18.8.** (a) acetofenona; (b) acetil-ciclohexano; (c) 3-heptanona. **18.9.** (a) 3-heptanona; (b) fenilacetonitrilo; (c) bencil ciclohexil cetona. **18.11.** (a) alcohol bencílico; (b) benzaldehído; (c) hept-1-en-3-ona. **18.14.** $[(CH_3)_3P—R]^+$ puede perder un protón de uno de los grupos metilo. **18.17.** (a) Wittig de $PhCH_2Br$ + acetona; (b) Wittig de $CH_3I + PhCOCH_3$; (c) Wittig de $PhCH_2Br$ + PhCH═CHCHO; (d) Wittig de CH_3I + ciclopentanona; (e) Wittig de EtBr + ciclohexanona. **18.19.** segundo < cuarto < primero < tercero. **18.23.** isómeros *cis* y *trans*. **18.24.** (a) ciclohexanona y metilamina; (b) 2-butanona y amoniaco; (c) acetaldehído y anilina; (d) 6-amino-2-hexanona. **18.28.** (a) benzaldehído y semicarbazida; (b) alcanfor e hidroxilamina; (c) tetralona y fenilhidracina; (d) ciclohexanona y 2,4-DNP; (e) 4-(*o*-aminofenil)-2-butanona. **18.31.** (a) tetralona y etanol; (b) acetaldehído y 2-propanol; (c) hexano-2,4-diona y etanodiol; (d) tetralona y 1,3-propanodiol; (e) 5-hidroxipentanol y metanol; (f) $(HOCH_2CH_2CH_2)_2CHCHO$. **18.35.** (a) ácido 4-hidroxi-ciclohexano-carboxílico; (b) ácido 4-oxociclohexano-carboxílico; (c) ácido 3-oxociclohexano-carboxílico; (d) ácido *cis*-3,4-dihidroxi-ciclohexano-carboxílico. **18.37.** (a) indano; (b) hexano; (c) cetal etilénico de la 2-propilciclohexanona; (d) propilciclohexano. **18.42.** 240 nm y 300-320 nm. **18.43.** 2,5-hexanodiona. **18.44.** 1-fenil-2-butanona (bencil etil cetona). **18.45.** (a) 44; (b) 72; (c) 44; (d) 74. **18.47.** ciclobutanona. **18.52.** (en todos los casos H^+ cat.) (a) ciclobutanona e hidroxilamina; (b) benzaldehído y ciclopentilamina; (c) bencilamina y ciclopentanona; (d) β-tetralona y etilenglicol; (e) ciclohexilamina y acetona; (f) ciclopentanona y metanol. **18.57.** (a) $NaBD_4$, seguido de agua; (b) $NaBD_4$ seguido de D_2O; (c) $NaBH_4$ seguido de D_2O. **18.60.** (a) $CH_3CH_2CH_2COCl$ y $AlCl_3$ seguido de Clemmensen; (b) EtMgBr seguido de H_3O^+; (c) $Cl_2/FeCl_3$ seguido del proceso Dow del fenol; NaOH, CH_3I seguido de Gatterman; (d) oxidación hasta el ácido, $SOCl_2$ seguido de $AlCl_3$. **18.64.** (a) 3-hexanona; (b) 2-y 3-hexanona; (c) 2-hexanona; (d) ciclodecanona; (e) 2- y 3-metilciclodecanona. **18.66.** A es 2-heptanona. **18.72.** (b) el «THP éter» es un acetal, estable en medio básico, pero es hidrolizado por un ácido. **18.73.** A es el cetal etilénico de la 2-butanona. **18.74.** *trans*-2-butenal (crotonaldehído).

CAPÍTULO 19

19.1. piridina, 2-metilpiridina, pirimidina, pirrol, imidazol, indol y purina son aromáticos. **19.3.** (a) 2-pentanamina; (b) *N*-metil-2-butanamina; (c) *m*-aminofenol; (d) 3-metilpirrol; (e) *trans*-1,2-ciclopentano-diamina; (f) *cis*-3-aminociclohexano carbaldehído. **19.4.** (a) resoluble (carbonos quirales); (b) no resoluble (*N* se invierte); (c) simétrico; (d) no resoluble; el protón sobre el *N* es removible; (e) resoluble (sal cuaternaria quiral). **19.6.** (a) anilina < amoniaco < metilamina < NaOH; (b) *p*-nitroanilina < anilina < *p*-metilanilina; (c) pirrol < anilina < piridina; (d) 3-nitropirrol < pirrol < imidazol. **19.7.** (a) amina secundaria; (b) amina primaria; (c) alcohol. **19.8.** isobutilamina. **19.9.** (a) piperidina; (b) dietil metil amina; (c) propanal; (d) 1-propanol. **19.16.** (a) bencilamina + exceso de CH_3I; (b) 1-bromopentano + exceso de NH_3; (c) bromuro de bencilo + exceso de NH_3. **19.17.** (a) $CH_3CONHCH_2CH_3$; (b) $PhCON(CH_3)_2$; (c) *N*-hexanoil-piperidina. **19.23.** (a) cloruro de ciclohexanodiazonio (seguido de ciclohexanol y ciclohexeno); (b) *N*-nitroso-*N*-etil-2-hexanamina; (c) *N*-nitroso-piperidina; (d) cloruro de bencenodiazonio. **19.25.** (a) diazoación seguida de HBF_4, calentamiento; (b) diazoación seguida de CuCl; (c) proteja (CH_3COCl) y a continuación 3 equivalentes $CH_3I/AlCl_3$, H_3O^+, diazoación, H_3PO_2; (d) diazoación seguida de CuBr; (e) diazoación seguida de KI; (f) diazoación seguida de CuCN; (g) diazoación seguida de H_2SO_4, H_2O, calentamiento; (h) diazoación seguida de acoplamiento con resorcinol. **19.26.** (a) CH_3NH_2, $Na(AcO)_3BH$; (b) H_2NOH/H^+ seguido de $LiAlH_4$; (c) PhCHO, $Na(AcO)_3BH$; (d) anilina/H^+ seguida de $LiAlH_4$; (e) H_2NOH/H^+ seguida de $LiAlH_4$; (f) piperidina + ciclohexanona + $NaBH_3CN$. **19.31.** (a) nitración, reducción; (b) bromación seguida de nitración y reducción; (c) nitración seguida de bromación y reducción; (d) oxidación de tolueno seguida de nitración y reducción. **19.33.** la transposición de Hofmann transcurre con retención de configuración. **19.38.** sólo (b), (d), (f) y (h). **19.40.** (a) 2-feniletilamina; (b) 1,4-butanodiamina; (c) *trans*-2-fenilciclopropanamina. **19.53.** (a) trietilamina; (b) un ácido la convierte en una sal de amonio sólida; (c) lave la ropa con vinagre diluido (ácido acético). **19.56.** A es 2-butanamina; B es dietilamina. **19.58.** 2,2-dimetil-1-propanamina.

CAPÍTULO 20

20.2. (a) ácido 2-yodo-3-metilpentanoico; ácido α-yodo-β-metil-valérico; (b) ácido (*Z*)-3,4-dimetil-3-hexanoico; (c) ácido 2,3-dinitrobenzoico; (d) *trans*-1,3-ciclohexanodicarboxílico; (e) ácido 2-clorobenceno-1,4-dicarboxílico; ácido 2-cloro-tereftálico; (f) ácido 3-metil-hexa-nodioico; ácido β-metiladípico. **20.3.** (a) 1°, 2°, 3°; (b) 3°, 2°, 1°; (c) 3°, 2°, 4°, 1°. **20.7.** ácido OH ancha centrado alrededor de 3 000 cm^{-1}; carbonilo conjugado alrededor de 1 690; C═C alrededor de 1 650. **20.8.** (a) ácido propanoico; (b) protón triplete —CHO entre 9-10 ppm. **20.11.** (a) $KMnO_4$; (b) $KMnO_4$; (c) PhMgBr + óxido de etileno, oxidación; (d) PBr_3, Grignard, CO_2; (e) Conc. $KMnO_4$, calor; (f) KCN, a continuación H_3O^+. **20.15.** (a) metanol y ácido salicílico. H^+: disolvente metanol, agente deshidratante; (b) metanol y ácido fórmico, H^+, destilar el producto mientras se forma; (c) etanol y ácido benzoico, H^+, disolvente etanol, agente deshidratante. **20.16.** (a) ver la esterificación de Fischer; (b) $C—^{18}O—CH_3$; (c) espectrometría de masas. **20.22.** (a) ácido fenilacético y $LiAlH_4$; (b) ácido fenil acético y $LiAlH_4$, a continuación PCC; (c) ácido ciclopentanona-3-carboxílico; hacer cetal etilénico, y a continuación $LiAlH_4$. **20.24.** (a) benceno + CH_3CH_2COCl, $AlCl_3$; o ácido

propiónico + 2 PhLi, y a continuación H_3O^+; (b) añadir 2 CH_3Li, a continuación H_3O^+. **20.36.** (a) Grignard + CO_2; o KCN y a continuación H_3O^+; (b) Conc. MnO_4K, calor; (c) Ag^+; (d) $SOCl_2$, a continuación Li(*terc*-BuO)$_3$AlH; o $LiAlH_4$ y a continuación PCC; (e) CH_3OH, H^+; o CH_2N_2; (f) $LiAlH_4$ o B_2H_6; (g) $SOCl_2$, a continuación exceso de CH_3NH_2. **20.38.** diastereómeros. **20.40.** ácido fenoxiacético. **20.45.** (a) almacén; heptaldehído; estudiantes; ácido heptanoico; (b) oxidación del aire; (c) preparar las muestras inmediatamente antes de utilizarlas. **20.46.** (a) ácido 2-fenilpropanoico; (b) ácido 2-metil-propenoico; (c) ácido *trans*-2-hexenoico.

CAPÍTULO 21

21.2. no aparece C—H de aldehído a 2 700 y 2 800; no aparece O—H de ácido centrado a 3 000. **21.4.** (a) C═O de cloruro de ácido a 1 810: (b) C═O de amida primaria a 1 640, dos N—H en torno a 3 300; (c) C═O de anhídrido con doble absorción a 1 740 y 1 810. **21.5.** (a) acrilamida, H_2C═$CHCONH_2$; (b) lactona del ácido 5-hidroxi hexanoico. **21.8.** (a) etanol, cloruro de propionilo; (b) fenol, cloruro de 3-metil hexanoílo; (c) alcohol bencílico, cloruro de benzoílo; (d) ciclopropanol, cloruro de ciclohexano carbonilo. **21.9.** (a) dimetilamina, cloruro de acetilo; (b) anilina, cloruro de acetilo; (c) amoniaco, cloruro de ciclohexano carbonilo; (d) piperidina, cloruro de benzoílo. **21.10.** (i) Ph-CH_2OH; (ii) Et_2NH. **21.25.** (a) 1-butanamina; (b) ciclohexil etil amina; (c) $(CH_2)_6$NH-(anillo de siete miembros); (d) morfolina; (e) ciclohexil metil propil amina. **21.30.** (a) benceno + cloruro de acetilo; (b) benceno + cloruro de benzoílo; (c) benceno + cloruro de butirilo, a continuación reacción de Clemmensen. **21.32.** (a) alcohol *n*-octílico, anhídrido acético fórmico (el cloruro de formilo no está disponible comercialmente); (b) alcohol *n*-octílico. anhídrido acético (barato y fácil de usar); (c) anhídrido ftálico, amoniaco (el anhídrido forma la monoamida); (d) anhídrido succínico, metanol (el anhídrido forma un monoéster). **21.34.** (a) anhídrido acético; (b) metanol, H^+; (c) diazometano. **21.36.** (a) $SOCl_2$, $HN(CH_3)_2$, $LiAlH_4$; (b) anhídrido acético fórmico y, a continuación, $LiAlH_4$. **21.38.** (a) $SOCl_2$, NH_3, $POCl_3$; (b) $LiAlH_4$, tosilación, NaCN; (c) Fe/HCl, diazoación, CuCN. **21.45.** (a) benzoato de etilo; (b) anhídrido acético benzoico; (c) PhCONHPh; (d) 4-metoxi benzofenona; (e) Ph_3COH. **21.48.** (a) anhídrido acético fórmico; (b) $SOCl_2$, acetato de sodio; (c) cloruro de oxalilo; (d) H^+/calor, $(CH_3)_2CHOH$; (e) Ag^+, H^+. **21.51.** (después de H^+) (a) HCOOH + PhOH; (b) CH_3CH_2COOH + etanol; (c) ácido 3-(*o*-hidroxifenil)-propanoico; (d) $(CH_2OH)_2$ + HOOC-COOH. **21.55.** (a) Ph_3COH; (b) 3 EtMgBr + EtCOOEt, a continuación H_3O^+. **21.58.** (a) carbonato de dietilo; (b) $CH_3NHCONHCH_3$; (c) $CH_3OCONHPh$. **21.62.** penicilina. **21.65.** anhídrido acético: añadir agua para hidrolizarlo y obtener ácido acético diluido. **21.66.** $CH_3CH_2OCOCH_2CN$. **21.67.** δ-valerolactama. **21.68.** crotonato de etilo.

CAPÍTULO 22

22.8. (a), (b) ciclopentanocarboxilato y cloroformo/yodoformo; (c) 2,2,6,6-tetrayodo ciclohexanona; (d) $PhCOCBr_2CH_3$. **22.12.** (a) $CH_3CHBrCOOH$; (b) PhCOOH; (c) $HOOCCH_2CHBrCOOH$; (d) ácido oxálico. **22.16.** (a) $PhC(NCH_3)CH_3$; (b) CH_2═$CHNMe_2$; (c) *N*-fenil imina de la ciclohexanona; (d) piperidin enamina de la ciclohexanona. **22.17.** (a) enamina + bromuro de alilo; (b) enamina + bromuro de bencilo; (c) enamina + cloruro de benzoílo. **22.19.** (a) 3-hidroxi-2-metil-pentanal; (b) 3-hidroxi-2,4-difenilbutanal. **22.20.** retroaldólica, reversión de reacción aldólica. **22.24.** (a) 2-etil-2-hexenal; (b) 1,3-difenil-2-buten-1-ona; (c) 2-ciclohexiliden-ciclohexanona. **22.26.** PhCH═CHCOCH═CHPh, «dibenzal-acetona». **22.28.** (a) 2-metil-3,3-difenil-2-propenal; (b) 4,4-dimetil-1-fenil-2-penten-1-ona. **22.29.** benzaldehído y acetaldehído. **22.32.** (a) butanal y pentanal (no); (b) dos $PhCOCH_2CH_3$ (sí); (c) acetona y benzaldehído 9 (sí); (d) 6-oxoheptanol (sí, pero también ataque por el enolato del aldehído); (e) nonano-2,8-diona (sí). **22.34.** (a) transesterificación para dar una mezcla de ésteres metílicos y etílicos; (b) saponificación. **22.35.** no hay un segundo protón en α para formar el enolato final que conduzca a la reacción hasta conversión total. **22.36.** (a) 2-metil-3-oxopentanoato de metilo; (b) 2,4-difenil-3-oxobutirato de etilo. **22.37.** 2-bencil-5-fenil-3-oxopentanoato de metilo. **22.38.** (a) butirato de etilo; (b) fenilacetato de metilo; (c) ciclohexil—$CH_2CH_2COOCH_3$; (d) ciclopentano-carboxilato de etilo. **22.42.** (a) PhCO—CH(Ph)$COOCH_3$; (b) elección pobre, cuatro productos; (c) EtOCOCO—CH_2COOEt; (d) EtOCO—CH(CH_3)COOEt. **22.43.** (a) benzoato de etilo + propionato de etilo; (b) $PhCH_2COOMe$ + MeOCOCOOMe; (c) $(EtO)_2C$═O + $PhCH_2COOEt$; (d) $(CH_3)_3CCOOMe$ + $CH_3(CH_2)_3COOMe$. **22.47.** alquile el éster malónico con: (a) $PhCH_2Br$; (b) CH_3I dos veces; (c) $PhCH_2CH_2Br$; (d) $Br(CH_2)_4Br$, dos veces. **22.49.** (a) 4-fenil-2-butanona; (b) ciclobutil-metil cetona; (c) ciclopentanona. **22.50.** alquile el éster acetoacético con: (a) bromuro de bencilo; (b) 1,4-dibromobutano, dos veces; (c) bromuro de bencilo seguido de CH_2═$CHCH_2Br$. **22.53.** alquile la enamina de la ciclohexanona con metil-vinil cetona. **22.56.** (a) anión del éster malónico + cinamato de etilo; (b) anión del éster malónico + acrilonitrilo, a continuación, H_3O^+; (c) enamina de la ciclopentanona + acrilonitrilo, a continuación, H_3O^+; (d) enamina de la 2-metilciclopentanona + PhCOCH═CH_2, a continuación, H_3O^+; (e) alquile el éster acetoacético con yoduro de metilo seguido de metil vinil cetona y, a continuación, H_3O^+; (f) hidrolice el producto procedente de (a). **22.62.** (1) $g < b < f < a < c < d < e$; (2) a, c, d, e. **22.70.** alquile con: (a) $Br(CH_2)_5Br$, dos veces; (b) bromuro de etilo seguido de CH_3CH═$CHCH_2Br$; (c) bromuro de bencilo. **22.71.** alquile con: (a) yoduro de metilo seguido de ciclohexil-CH_2Br; (b) $Br(CH_2)_4Br$; (c) metil vinil cetona (hidrólisis, descarboxilación y, a continuación, el aldol da el producto. **22.75.** (a) reacción de Dieckmann de adipato de dimetilo, alquilación con bromuro de alilo, hidrólisis y descarboxilación; (b) aldol de la ciclopentanona, deshidratación; (c) reacción de Robinson con CH_3CH═$CHCOCH_3$ seguida de reducción. **22.77.** (a) etil fenil cetona + metil vinil cetona; (b) ciclohexanona + etil vinil cetona; (c) ciclohexanona y $(CH_3)_2C$═$CHCOCH_3$.

CAPÍTULO 23

23.2. (a) dos C*, dos pares de enantiómeros; (b) un C*, un par de enantiómeros; (c) cuatro C*, ocho pares de enantiómeros; tres C*, cuatro pares de enantiómeros. **23.5.** (*R*) para las series D, (*S*) para las series L. **23.15.** 28% alfa, 72% beta. **23.19.** el galactitol es simétrico (*meso*) y aquiral. **23.20.** La L-gulosa tiene la misma estructura que la D-glucosa, pero con los grupos —CHO y —CH_2OH intercambiados. **23.21.** (a) ácido D-manónico; (b) ácido D-galactónico; (c) el bromo no oxida las cetosas. **23.22.** (a) ácido D-manárico; (b) ácido D-galactárico. **23.23.** **A** es galactosa; **B** es glucosa. **23.24.** (a) no reductor; (b) reductor; (c) reductor; (d) no reductor; (e) reductor; (f) la sacarosa es no reductora; debe tener la terminación -ósido. **23.27.** glucosa, benzaldehído y HCN (muy tóxico). **23.28.** **A** es D-galactosa; **B** es D-talosa; **C** es D-lixosa; **D** es D-treosa. **23.39.** **E** es D-ribosa; **F** es D-eritrosa. **23.44.** reducción y mutarrotación. **23.45.** reducción y mutarrotación. **23.46.** la trehalosa es la α-D-glucopiranosil-α-D-glucopiranósido. **23.47.** la melibiosa es la 6-*O*-(α-D-galactopiranosil)-D-glucopiranosa. **23.58.** (a) D-ribosa; (b) D-altrosa; (c) L-eritrosa; (d) L-galactosa; (e) L-idosa **23.65.** (a) D-arabinosa y D-lixosa; (b) D-treosa; (c) **X** = D-galactosa; (d) no; la hexosa ópticamente activa es degradada hasta una pentosa ópticamente activa, la cual es oxidada hasta un ácido aldárico ópticamente activo; (e) la D-treosa da un ácido aldárico ópticamente activo. **23.68.** (a) la D-tagatosa es una cetohexosa y es epímera en C4 de la D-fructosa; (b) una piranosa con el carbono anomérico C2 unido al oxígeno de C6. **23.69.** D-altrosa. **23.73.** (a) no; (b) sí; (c) sólo aplicable a la doble cadena del ADN.

CAPÍTULO 24

24.6. Como en el pirrol, el par solitario del nitrógeno indólico es parte del sexteto aromático. Uno de los nitrógenos de la histidina es como el N de la piridina, con el par solitario en un orbital híbrido sp^2. **24.9.** Aminación reductiva de: (a) ácido pirúvico; (b) $Me_2CHCH_2COCOOH$; (c) $HOCH_2COCOOH$; (d) $H_2NCOCH_2CH_2COCOOH$.

24.10. comience con: (a) ácido acético; (b) $(CH_3)_2CHCH_2CH_2COOH$; (c) $(CH_3)_2CHCH_2COOH$; (d) $HOOCCH_2CH_2CH_2COOH$. **24.11.** éster del ácido *N*-ftalimido malónico y: (a) bromuro de isopropilo; bromuro de bencilo; (c) $BrCH_2CH_2COO^-$; (d) $(CH_3)_2CHCH_2Br$. **24.15.** el grupo amino libre del L-enantiómero desacilado se protonará y solubilizará en ácido diluido. **24.23.** (a) sustitución nucleofílica aromática; (b) la reacción de Edman rompe sólo los aminoácidos N-terminales, dejando intacta el resto de la cadena para una posterior degradación. **24.25.** Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly.NH_2. **24.27.** añada cloroformiato de etilo, a continuación, glicina, a continuación, cloroformiato de etilo seguido de leucina. Desproteja usando H_2 y Pd. **24.30.** Adicione TFA (CF_3COOH). A continuación Boc-Gly y DCC, seguido de TFA, Boc-Leu y DCC. Finalmente HF. **24.34.** (a) púrpura de Ruhemann; (b) alanina; (c) $CH_3CONH(CH_2)_4CH(COOH)NHCOCH_3$; (d) L-prolina y *N*-acetil-D-prolina; (e) $CH_3CH_2CH(CH_3)CH(NH_2)CH$; (f) isoleucina; (g) ácido 2-bromo-3-metilbutanoico;(h) valina. **24.35.** (a) $NH_3/H_2/Pd$; (b) Br_2/PBr_3, H_2O, exceso NH_3; (c) $NH_3/HCN/H_2O$, H_3O^+; (d) síntesis de Gabriel-éster malónico. **24.37.** convierta el alcohol en un tosilato y desplácelo con un exceso de amoniaco. **24.42.** aspartil-fenil-alanina-metil. **24.43.** Phe-Ala-Gly-Met-Ala. **24.46.** (a) amida C-terminal ($CONH_2$), o amida (Gln) de Glu; (b) la Glu N-terminal es una amida cíclica (un grupo «piroglutamilo») que bloquea de forma efectiva el extremo N-terminal. La prolina C-terminal es una amida; (c) pentapéptido cíclico. **24.49.** la ornitina es $H_2N(CH_2)_3CH(NH_2)COOH$, un análogo de la lisina, con un punto isoeléctrico similar. **24.51.** Ala-Lys-Phe-Glu-Gly-Tyr-Arg-Ser-Leu-Ile.

CAPÍTULO 25

25.2. la hidrogenación de la trioleína (pf = –4°C) da triestearina (pf = 72°C). **25.9.** el estradiol es un fenol soluble en NaOH acuoso. **25.13.** (1) sesquiterpeno; (2) monoterpeno; (3) monoterpeno; (4) sesquiterpeno. **25.15.** (a) un triglicérido (una grasa); (b) un sulfato de alquilo con propiedades detergentes; (c) una cera; (d) un sesquiterpeno; (e) un esteroide. **25.17.** (a) H_2/Ni, $LiAlH_4$; (b) H_2/Ni; (c) ácido esteárico a partir de (b), adición de $SOCl_2$, a continuación, 1-octadecanol; (d) O_3, después sulfuro de dimetilo; (e) permanganato de potasio seguido de H^+; (f) Br_2/PBr_3, después agua. **25.19.** reducción con $LiAlH_4$, esterificación con ácido sulfúrico. **25.21.** (a) El estearato de sodio precipita en medio ácido diluido o en presencia de sales de calcio; (b) la cera de parafina, no se saponifica; (c) el ácido mirístico muestra propiedades ácidas cuando se trata con una base; (d) la trioleína decolora una solución de bromo en tetracloruro de carbono. **25.28.** el ácido petroselénico es el ácido *cis*-6-octadecenoico. **25.30.** la cabeza similar a un azúcar es polar e hidrofílica, y la cola semejante a un alcano es no polar e hidrofóbica. Se trata de un buen tensoactivo no iónico (esto es, un detergente no cargado).

CAPÍTULO 26

26.1. los intermedios radicalarios no serían bencílicos si se adicionaran con la otra orientación. **26.3.** los hidrógenos bencílicos son más fácilmente abstraíbles. **26.4.** todos ellos se adicionan para dar el carbocatión más sustituido. **26.5.** (a) y (b) son posibles; (c) muy difícilmente. **26.6.** el catión en el extremo de la cadena abstrae un hidruro de una posición bencílica en el medio de una cadena. En el isobutileno, un catión terciario abstraería un hidruro de una posición secundaria: improbable. **26.15.** el tercer grupo hidroxilo del glicerol permite el entrecruzamiento de las cadenas (con dos de los grupos hidroxilo conectados mediante el ácido tereftálico), dando un poliéster muy rígido. **26.19.** la glicerina permite el entrecruzamiento como en el Problema 26.15. **26.23.** (a) un poliuretano; (b) polímero de condensación; (c) $HO(CH_2)_3NH_2$ y CO_2. **26.24.** (a) un poliéster; (b) polímero de condensación; (c) tereftalato de dimetilo y 1,4-butanodiol; transesterificación. **26.25.** (a) una poliurea; (b) polímero de condensación; (c) $H_2N(CH_2)_9NH_2$ y CO_2. **26.26.** (a) poliéter (polímero de adición); (b) óxido de etileno; (c) catalizador básico. **26.27.** (a) polímero de adición; una goma sintética; (b) 2-cloro-1,3-butadieno, («cloropreno»). **26.28.** (a) $—CH_2—O—(CH_2—O)—$; (c) polímero de adición. **26.31.** (b) y (c) no a ambos. Poli(acetato de vinilo) es un polímero de adición. Los enlaces éster no están en la cadena polimérica principal; (d) el alcohol vinílico (la forma enólica del acetaldehído) no es estable.

CRÉDITOS DE LAS FOTOGRAFÍAS

Página xxxviii: Dr. L. G. Wade Jr.
Página 1: Enrico Ferorelli
Página 2: C.B. & D.W. Frith/Bruce Coleman Inc.
Página 2: S. Solum/Getty Images, Inc.
Página 2: David T. Roberts/Nature's Images/Photo Researchers, Inc.
Página 2: Ed Degginger/Color-Pic, Inc.
Página 66: Jerry Mason/Science Photo Library/Photo Researchers, Inc.
Página 88: AP/Wide World Photos
Página 90: Alamo Area Council of Governments
Página 91: Ed Degginger/Color-Pic, Inc.
Página 92: AP/Wide World Photos
Página 204: David Parker/Science Photo Library/Photo Researchers, Inc.
Página 204: Roger Viollet/Getty Images, Inc.
Página 216: CORBIS
Página 282: Kellogg Brown & Root Inc.
Página 334: Parr Instrument Company
Página 341: Tom Bochsler/Pearson Education/PH College
Página 373: John Blaustein/Getty Images, Inc.
Página 414: AP/Wide World Photos
Página 438: Marty Cordano/DRK Photo
Página 450: AP/Wide World Photos
Página 476: Science Photo Library/Photo Researchers, Inc.
Página 478: Richard Megna/Fundamental Photographs
Página 521: Kratos Analytical Inc.
Página 545: Varian, Inc.
Página 588: Simon Fraser/Science Photo Library/Photo Researchers, Inc.
Página 588: Lunagraphix/Photo Researchers, Inc.
Página 601: Warren Anatomical Museum, Countway Library of Medicine, Harvard Medical School
Página 630: Jim Sugar Photography/CORBIS
Página 668: SuperStock, Inc.
Página 680: Sello de la colección privada del Profesor C. M. Lang, fotografía de Gary J. Shulfer, Universidad de Wisconsin, Stevens Point. «1966, Belgium (Scott #624)»; Scott Standard Postage Stamp Catalogue, Scott Pub. Co., Sidney, Ohio.
Página 703: Edmond Van Hoorick/Getty Images, Inc.
Página 762: Thomas Eisner and Daniel Aneshansley, Cornell University
Página 818: Joel Gordon Photography
Página 848: SuperStock, Inc.
Página 913: Paul Freed/Animals Animals/Earth Scenes
Página 979: Richard Reid/Animals Animals/Earth Scenes
Página 987: Ted Horowitz/Corbis/Stock Market
Página 992: Richard Hutchings/Photo Researchers, Inc.
Página 1046: Science Photo Library/Photo Researchers, Inc.
Página 1095: Andy Sacks/Getty Images Inc.
Página 1098: Judy Davidson/Science Photo Library/ Photo Researchers, Inc.
Página 1999: Institut Pasteur/CNRI/Phototake NYC
Página 1104: Dr. Gopal Murti/Phototake NYC
Página 1152: Chris Thomaidis/Getty Images Inc.
Página 1153: James King-Holmes/Oxford Centre for Molecular Sciences/Science Photo Library/Photo Researchers, Inc.
Página 1154: Silver Burdett Ginn
Página 1155: Michael Abbey/Photo Researchers, Inc.
Página 1155: Ralph C. Eagle, Jr., M. D./Photo Researchers, Inc.
Página 1163: S. Solum/Getty Images, Inc.
Página 1173: Martin Rotker/Phototake NYC
Páginas 1182 y 1193: Oliver Meckes & Nicole Ottawa/Photo Researchers, Inc.
Página 1191: David R. Frazier/Photo Researchers, Inc.
Página 1192: E. I. DuPont de Nemours & Co., Inc.

ÍNDICE

A

Absorción molar, 669
Absorción ultravioleta, máximos, 671
Absorciones infrarrojas características de grupos funcionales, 1209-1211
Abstracción de hidrógeno, ramificación de cadenas, 1185-1186
Aceites esenciales, 1175-1176
Aceites minerales, 91
Aceptor de Michael, 1043
Acetaldehído, 71, 776,
  estructura de Lewis y fórmula estructural condensada, 18
Acetales
  formación, 811-817
    equilibrio, 813-814
    grupos protectores, 817-818
    propuesta de mecanismo de reacción, 815-816
    selectiva, 818
Acetales cíclicos, 814
Acetales etilénicos, 814
Acetamida, 72, 73
Acetato de celulosa, 1057
Acetato de etilo, 72
Acetato de geranilo, 940
Acetato de isoamilo, 940
Acetato de sodio, diagrama molecular, 13
Acetileno, 8, 44, 51, 370, 371
  obtención, 373-374
  usos, 372, 373
Acetiluros de metales pesados, 377-378
Acetiluros
  síntesis de alquinos, 378-382
Acetofenona, 707, 777, 780
  desactivadores, meta-directores, 737
Acetona, 59, 232, 777
  estructura de Lewis y fórmula estructural condensada, 18
Acetonitrilo, 59, 73, 232
  estructura de Lewis y fórmula estructural condensada, 18
Acetum, 21
Acidez, 28
Ácido 2-formilbenzoico, 776
Ácido 2-metilbenzoico, 708
Ácido 3,5-dihidroxibenzoico, 708
Ácido 3-hidroxibutanoico, 408
Ácido 3-oxobutanoico, 776
Ácido acético, 21, 72
  estructura de Lewis y fórmula estructural condensada, 18
Ácido aldónico, 1073, 1074
Ácido arilsulfónico, 709
Ácido ascórbico, 154
Ácido bencenosulfónico, 707
  desactivadores, *meta*-directores, 737
Ácido benzoico, 707
Ácido butanoico (ácido butírico), 71
Ácido carbámico, 990
Ácido carbólico, 406
Ácido carbónico, amidas, 990-992
Ácido carboxílico, 71-72, 72, 426, 900-934
  acidez, 906-910
  efectos de la sustitución, 908-909
  medida de la acidez, 906-908
Ácido carboxílico,
  alquilación, 931-933
  espectroscopía, 913-917
  espectroscopía infrarroja, 913
  espectrometría de masas, 916-917
  espectroscopía de RMN, 913-914
  espectroscopía UV, 916
  ésteres, 941-942
  estructura, 904-905
  fuentes comerciales, 912-913
  nombres IUPAC, 901-902
  nomenclatura, 900-904
  propiedades físicas, 904-905
  reacciones, 921-922
  reducción, 929-930
  síntesis, 918-922
Ácido crómico como reactivo, 447
Ácido de Brönsted-Lowry, 22-29
Ácido desoxirribonucleico (ADN), 1099
  estructura, 1102-1103
Ácido estercúlico, 287
Ácido etanoico, 71
Ácido fenilpropanoico, 926
Ácido fumárico, 167, isómero *trans*, 167
Ácido glucónico, 1073, 1074
Ácido hexanoico, espectro infrarrojo, 507
Ácido maleico, 167, isómero *cis*, 167
Ácido *m*-cloroperoxibenzoico, 345, 619, 707
Ácido metanoico (ácido fórmico), 71
Ácido nicotínico, 836
  estructura condensada y fórmula lineo-angular, 19
Ácido nítrico, 1074
Ácido nitroso, aminas, 868-870
Ácido oleico, 926
Ácido *orto*-tóluico, 708
Ácido oxálico, 453
Ácido peroxiacético, 346
Ácido pícrico, 476
Ácido propanoico, 71
Ácido *p*-toluensulfónico, 475
Ácido sacárico, 1074
Ácido sulfúrico, 21
Ácido tartárico, *meso*, 199
Ácidos, 21
  bromación en alfa, 1012-1013
  catálisis, 789-790
  condensación con alcoholes, 922-925
  definiciones de Arrhenius, 21-22,32
  definiciones de Brönsted-Lowry, 22, 32
  vibraciones C=O, 505-508
Ácidos alifáticos, 900
Ácidos aromáticos, 900
Ácidos de Lewis, 29-31, 30
Ácidos dicarboxílicos, nombres comunes, 902-903
  nombres IUPAC, 903-904
  nomenclatura, 902-903
Ácidos fosfatídicos, 1170
Ácidos ftálicos, 903
Ácidos grasos, 900, 912, 1163-1166
  estructuras, 1164
  puntos de fusión, 1164
Ácidos halohídricos (hidrácidos)
  apertura de anillos de epóxidos utilizando como catalizador un ácido, 623-624
  reacciones con alcoholes, 457-461
Ácidos nucleicos, 1098-1099
Ácidos orgánicos e inorgánicos, fuerza, 25
Ácidos ribonucleicos (ARN), 1099
  estructura, 1102

Ácidos sulfónicos, 439
Ácidos y bases conjugados, 23
Ácidos y bases de Arrhenius, 21-22
Acidus, 21
Acilación-reducción, 879-880
Acoplamiento diazo, 877
Acoplamiento magnético, 556
Actividad óptica, 178-183
versus activo ópticamente, 180
Adenina, 1100
Adenosilmetionina, 618
Adición
a aldehídos, 424
a alquenos, 315
a cetonas, 425
a cloruros de ácido y ésteres, 426-428
a formaldehído, 423-424
a óxido de etileno, 428-430
de hidrógeno a los alquenos, 314
tipos de alquenos, 316
1,2 a dienos conjugados, 645
1,4 a dienos conjugados, 645
Adición a un triple enlace
de agua, 391-392
de halógenos, 388-389
de haluros de hidrógeno, 389-390
hidroboración-oxidación, 392-393
reducción a alcanos, 386
reducción a alquenos, 386-388
Adición *anti*, 326
Adición anti-Markovnikov de HBr, 319-321
Adición de agua, 322-324
Adición de carbenos a alquenos, 336-338
Adición de halógenos
a alquenos, 338-341
a alquinos, 388-389
mecanismo, 338-339
Adición de haluros de hidrógeno
a alquenos, 317-322
a alquinos, 389-390
Adición de HBr vía radicales libres, 319-321
Adición de iones acetiluro a grupos carbonilo, 379-382
Adición de reactivos organometálicos a compuestos carbonilo, 422-430
Adición electrofílica a alquenos, 315-316
Adición iónica de HBr, alqueno, 316
Adición nucleofílica, reacciones de cetonas y aldehídos, 797-800
Adición radicalaria de HBr, a alquenos asimétricos, 320
Adición *sin*, 326
Adiciones conjugadas, 1042-1045
Adiciones electrofílicas a alquenos, 315
ión mercúrico, 391
ADN, 63
doble hélice, 1104-1106
estructura primaria, 1103
Agente de resolución, 204
Agentes espumantes, 216
Aglicón, 1077
Agua de bromo, 1073
Agua dura, 1167
Agua dura, espuma, 1168
Agua, 59
apertura de anillos de epóxidos utilizando como catalizador un ácido, 622-623
estructura, 405
Alanina
natural, 174
no natural, 174
Alargamiento de una cadena, 1081-1083
Alcaloides, 836
Alcano de cadena lineal, 120
Alcano normal, 120
Alcanos bicíclicos, nomenclatura, 117
Alcanos no ramificados
n-alcanos, 81
fórmulas y propiedades físicas, 81
Alcanos superiores, conformaciones, 99
Alcanos
cracking catalítico, 301
deshidrogenación, 302-305
espectrometría de masas, 526-528
estructura y conformaciones, 93-97
estructura y estereoquímica, 80-121
fórmulas moleculares, 81-82
fuentes y utilizaciones, 90
n-alcanos, 82, 120
nombres comunes, 82
nombres triviales, 82
nomenclatura, 82-87
prefijos, 86
propiedades físicas, 88-90
punto de ebullición, 88-89, 601
puntos de fusión, 89-90
reacciones, 92-93
solubilidad y densidades, 88
Alcohol absoluto, 414
Alcohol alílico, 409
Alcohol bencílico, 406, 708
Alcohol de grano, de uva o de vino, 414
Alcohol de madera, 413
Alcohol deshidrogenasa (ADH), 452
Alcohol desnaturalizado, 414
Alcohol etílico, 405
Alcohol isobutílico, 409
Alcohol isopropílico, 405, 409
estructura de Lewis y fórmula estructural condensada, 18
Alcohol metílico, 405, 409, 413-414
estructuras, 405
Alcohol *n*-butílico, 409
Alcohol *n*-propílico, 409
Alcohol para friegas, 415
Alcohol propargílico, 371
Alcohol protonado, ionización, 465
Alcohol *sec*-butílico, 409
Alcohol *terc*-butílico, 409
Alcoholes, 63, 70
absorciones características de alcoholes, 504-508
acidez del alcohol, 415, 418
alcohol comercial, 413-415
apertura de anillo de epóxidos utilizando un ácido como catalizador, 623
constantes de disociación de un ácido, 415
deshidratación bimolecular de alcoholes, 612-613
efectos en la acidez de los alcoholes, 416
espectrometría de masas, 529-530
estados de oxidación, 445-447
esterificación de los alcoholes, 474
estructura y clasificación, 405-406
estructura y síntesis, 405-441
grupos funcionales relacionados, 445-447
nombres comunes de los alcoholes, 409
nombres de la IUPAC de los alcoholes, 407
nomenclatura, 407-410
nucleófilos y electrófilos, 454-456
oxidación biológica del alcohol, 452-454
oxidación, 447-449
oxidantes, 450-452
principales grupos de alcoholes, 408
propiedades de solubilidad, 412-413
propiedades físicas, 411-413
puntos de ebullición de los alcoholes, 411-412, 601, 841
reacciones con ácido bromhídrico, 458
reacciones con ácido clorhídrico, 459

reactivos para convertir alcoholes en haluros de alquilo, 463
obtención mediante reducción de derivados de ácidos, 972-973
reducción, 457
reacción con haluros de hidrógeno, 460
Alcoholes de fermentación de azúcar, 1072
Alcoholes primarios, 406
formación, 423-2424
reacción con ácido bromhídrico, 458
Alcoholes secundarios, 406
formación, 424
Alcoholes terciarios, 406
formación, 425
reacción con ácido bromhídrico, 458
Alcóxidos de sodio y de potasio, formación, 416-417
Alcoximercuriación-desmercuriación, 326-328, 612
Aldehídos RCHO, 774
Aldehídos, 1,3-ditianos, 791-792
Aldehídos, 71, 423, 774-826, 789, ver también cetona y aldehído
aminas, 854
carbono, 581
cloruros de ácido, 793, 797
condensación aldólica, 1017-1020
espectro de RMN de protón, 780-781
espectro ultravioleta, 785-786
espectro de UV, 1214-1215
espectrometría de masas, 782-784
espectros de infrarrojo, 780
espectroscopía, 780-786
hidratación de alquinos, 789-791
nombres comunes, 777
oxidación de alcoholes, 787-788
oxidación, 818-819
ozonólisis de alquenos, 788
propiedades físicas, 778-779
protones, 550, 581
reducción de derivados de ácidos, 973-974
reglas de Woodward-Fieser, 1214
reordenamiento de McLafferty, 783, 784
síntesis, 787-791
utilizados en productos del hogar, 787
vibraciones de tensión C═O, 505-508
y cetonas, 71
Alditoles, 1072
Aldoles, deshidratación, 1020-1021
Aldosa, 1058, 1059
familia D, 1061
Aldrin, 217
Alenos, 189-190, 373, 639
Almidones, 1058, 1096-1097
Alótropos aromáticos del carbono, 704-706
Alqueno monómero, 282
Alquenos, 68-69, 80
base voluminosa, 292
calores molares de hidrogenación, 285
comparación con el benceno, 724
densidades, 289-290
deshidrohalogenaciones, 291
efectos de sustitución, 283
espectrometría de masas, 528-529
estabilidad, 283-289
estructura y síntesis, 272
formación, 464-467
importancia comercial, 281
nomenclatura, 276-278
normas para nombrar, 280
polaridad, 290-291
propiedades físicas, 289-291
puntos de ebullición, 289-290
reacciones, 314-365
ruptura oxidativa, 349-352
sustituyentes, 278
Alquilbencenos, síntesis, 749
Alquilacetileno, 371
Alquilación de enaminas, formación, 1015-1017
Alquilación directa, 881-882
Alquilación, iones acetilo, 378-379
Alquilbencenos, 69
activadores, *orto* y *para*-directores, 733
Alquilciclopentano, 68
Alquinos, 69, 80, 370-441
acidez, 375-378
definición, 370
estrategia de resolución de problemas, 396-297
estructura electrónica, 374-375
hidroboración-oxidación, 790
importancia comercial, 372-374
nomenclatura, 371-372
propiedades físicas, 372
reacciones de adición, 385-394
versus dienos, energías relativas, 740
Altamente explosivos, 476
Alternadas, 53
Alto carácter *s*, orbitales híbridos *sp*, 375
Alucinógeno LSD, 706
Amida *N*-sustituida, 943
Amidas terciarias, 943
Amidas *N,N*-disustituidas, 943
Amidas primarias, 509, 943
Amidas secundarias, 509, 943
Amidas, 72, 73, 940, 942-943, 984-987
ácido carbónico, 990-992
deshidratación a nitrilos, 985
espectroscopía infrarroja, 952
formación, 1130-1131
hidrólisis, 970
reacciones, 984-985
reordenamiento de Hoffman, 885-886
síntesis directa, 928-929
síntesis, 984
Amilo, 392
Amilopectina, 1097
Amilosa, 1096-1097
Aminación reductiva, 1123-1124
Aminas primarias, 509, 837
ácido nitroso, 868-869
síntesis limitada, 881
Aminas secundarias, 509, 837
ácido nitroso, 869-870
síntesis, 878
Aminas terciarias, 837
síntesis, 878
Aminas, 72, 836
absorciones características, 504-508
acilación, 859-861
aldehídos, 854
alquilación, 858-859
basicidad, 842-844, 844-846
efecto de la sustitución de grupos alquilo, 844-845
efectos de la hibridación, 845-846
efectos de la resonancia, 845
condensación con cetonas, 854
condensación con un ácido, 928-929
espectrometría de masas, 853-854
espectroscopía de RMN de carbono, 852
espectroscopía de RMN de protón, 850-851
espectroscopía infrarroja, 849-854
estructura, 839-840
grupos salientes, 862-865
nombres comunes, 837-838
nomenclatura, 837-838
oxidación, 865-868
pK_b, 843
propiedades físicas, 841-842
puntos de ebullición, 841-842
puntos de fusión, 842

reacción con ácido nitroso, 868-870
reducción de derivados de un ácido, 974
síntesis, 877-899
solubilidad en agua, 842
Aminoácidos esenciales, 1118
Aminoácidos estándar, 1116-1117
Aminoácidos L, 1115
Aminoácidos, 114
composición, 1136-1138
estructura y estereoquímica, 1115-1119
propiedades ácido-base, 1119-1121
raros e inusuales, 1119
reacciones, 1129-1130
resolución, 1128-1129
síntesis, 1123-1124
Amonio, 59, 158
Amonólisis de un éster, 961
Análisis conformacional, 96
Análisis de los residuos C-terminales, 1140-1141
Análisis de residuos N-terminales, 1138
Análisis retrosintético, 357
Analizador de aminoácidos, 1136-1137
Anillación de Robinson, 1046-1047
Ángulo dihédrico, 95, 120. *Véase* también conformaciones
Anhídrido acético, 978-979, 1079
Anhídridos de ácido, 945-946
Anhídridos, 940, 978-981
espectroscopía infrarroja, 952-953
hidrólisis, 968
reacciones, 979-981
síntesis, 978-979
Anilidas, activadores, *orto* y *para*-directores, 733
Anilina, 707
Anilinas, activadores, *orto* y *para*-directores, 733
Anilinas, desaminación, 872
Anillos aromáticos, acilación de Friedel-Crafts, 977-978
Anillos aromáticos, hidrogenación catalítica, 755
Anillos aromáticos, protonación, 728
Anillos con puente, 117
Anillos fusionados, 117
Anión alilo, configuraciones electrónicas, 652-653
estructura electrónica, 653
Anión carboxilato, 71
Anión ciclopentadienilo, 692
Anión metilo, 158
Anisol, 707
Anómeros, 1068-1069
mutarrotación, 1069-1070
Anti-lewisita británica (British anti-lewisite, BAL), 438
Antraceno, 702
Anulenos de tamaño grande, 690-691
Anulenos, 696-697
Apantallamiento magnético, electrones, 542-544
Apareamiento de bases en el ADN, 1103-1104
Apertura de anillos de epóxidos utilizando un ácido como catalizador, 622-623
Apertura de anillos epóxido, orientación, 627-628
Apertura de epóxidos utilizando un ácido como catalizador, 345-347
Apertura de un anillo de epóxido utilizando una base como catalizador, 625-626
Aquiral, 168
definición, 169
Áreas de picos, técnica del carbono *vs.* técnica del protón, 582-583
Arenos, 69
Arilaminas, 709
Arilaminas, sustitución aromática, 854-856
Arilaminas, sustitución electrofílica aromática, 854-855
Arilciclopentano, 69
Asignación de las configuraciones (*R*) y (*S*) en las proyecciones de Fischer, 194-195
Atáctico, 1189
Ataque en *meta*, 735
Ataque *orto*, 729, 735
Ataque *para*, 729-735
Ataque por el lado opuesto, 236
Átomo de carbono del carbinol, 406
Átomo de carbono quiral, 170, 207
Átomo de nitrógeno del pirrol, 699
Átomo estereogénico, 170-172
Átomo, configuraciones electrónicas, 5-6
estructura electrónica, 3-5
estructura, 3
Átomos de carbono asimétricos, 170-172, 171, 207
enantiómeros, 171
nomenclatura (*R*) y (*S*), 174-178
Átomos de carbono, 1003, correspondencia de los prefijos, 67
Átomos diastereotópicos, 569
Átomos químicamente equivalentes, 552-553
Atracciones intermoleculares, 60-63
Autooxidación de éteres, 615-616
Azeótropo de punto de ebullición mínimo, 414
Azidas, formación, 882-883
reducción, 882-883
Azúcares de la serie L, 1060
Azúcares de serie D, 1060
Azúcares no reductores, 1075-1076
Azúcares reductores, 1073-1074, 1075
Azúcares, configuración D y L, 1060-1061
ruptura con ácido peryódico, 1088-1090

B

Base de Brönsted-Lowry, 22-29
Base, 21, 229
definiciones de Arrhenius, 21-22, 32
definiciones de Brönsted-Lowry, 22, 32
definiciones de Lewis, 29, 32
Bases conjugadas, ácido, 29
fuerza, 25
Bases de Lewis, 29-31
Bases pirimidínicas, 1100
Basicidad, 28, definición, 229
Beclometasona, 1174
Benceno, 69
bromación, 723-724
diagrama de energía, 724
cloración, 725
descubrimiento, 679
desulfonación, 727
diagrama de energías, 686, 688
energías, 738
espectro ultravioleta, 712
estabilidad inusual, 681-682
halogenación, 723-725
nitración, 726
orbitales moleculares, 684-686
propiedades físicas, 709-710, 710
propiedades y estructuras, 679-683
reacciones inusuales, 681
sulfonación, 726-728
sustitución electrofílica, 744
yodación, 725
Benceno-1,2-diol, 410
Benceno-1,3-diol, 410
Benceno-1,4-diol, 410
Bencenol (fenol, hidroxibenceno), 707

Bencimidazol, 706
Bencino, 753
Benciodarona vasodilatador, 706
Benzaldehído, 707, síntesis, 749-750
Benzo[a]pireno, 703
Benzoato de metilo, desactivadores, *meta*-directores, 737
Benzocaína, 729
Benzofenona, 777
Benzofurano, 706
Benzonitrilo, 73, desactivadores, meta-directores, 737
Benzotiofeno, 706
Bicapa lipídica, 1171
Bicíclicos con puente, 117, compuestos, 288
Bicíclos fusionados, 117
Bimolecular, definición, 226
Biomimética, 1123
Bisfenol A, 630
Bolas antipolilla, 212
Borohidruro de sodio, 432, usos, 433
Bradiquinina, 1133
Bromación alílica vía radicales libres, 649-651
Bromación endotérmica, 150
Bromación vía radicales libres, 152
Bromación, ácidos, 1012-1013
  NBS, 650-651
  propano, 148-149
Bromobenceno, espectro ultravioleta, 712
2-Bromobutano, 86, 170
(*R*)-2-Bromobutano, propiedades físicas, 178
(*S*)-2-Bromobutano, propiedades físicas, 178
Bromobutiraldehído, 777
7-Bromocicloheptano-1,3,5-trieno, 277
7-Bromo-1,3,5-cicloheptatrieno, 277
1-Bromo-1-cloropropeno, 280
2-Bromofenol, 410
Bromometano, 214
6-Bromo-2-metil-3-heptino, 371
2-Bromopropano, 213
Bromuro de arilmagnesio, 709
Bromuro de bencilo, 708
Bromuro de etilo, 218, 236
Bromuro de hidrógeno
  adición al 1,3-butadieno, control cinético *versus* control termodinámico, 647-648
  éteres, 613-614
Bromuro de isopropilo, 213, 236
Bromuro de metilo, 214
Bromuro de *terc*-butilo, 236
Buckministerfullereno, 705
1,3-Butadieno, 277
  adición de HBr, cinética *versus* control termodinámico, 647-648
  construcción de orbitales moleculares, 641-644
  estructura y enlaces, 640-641
Butanal, espectro de RMN, 781
Butano (n-butano), 53, 55, 67, 81, 82, 90
  conformaciones, 97
  energía torsional, 98
Butanol, 71
1-Butanol, 409
  cálculos, 20
  espectro IR, 504
2-Butanol racémico, 185
2-Butanol, 406, 409
  racémico, 185
2-Butanona, 71, 775
  hidrogenación, 185
  espectrometría de masas, 783
1-Butanotiol, 437
2-Buten-1-tiol, 437
2-Butenal, 780
1-Buteno, 55, 68, 277
2-Buteno, 68, 277
  estructura de Lewis y fórmula estructural condensada, 18
1-Butino, 69, 370
2-Butino, 69, 370, 371
3-Butin-2-ol, 371
But-3-in-2-ol, 371
Butiraldehído, 71
  espectro infrarrojo, 506
  espectro de masas, 784
  reordenamiento de McLafferty, 784
  espectro RMN, 781

C

Cadena principal, 83, numeración, 83-84
Calentamiento global, 47
Calor de hidrogenación, 283, 285, 638
Calores de combustión, 103
Calorímetro, 103
Cambios conformacionales, 571
Campo alto, 544
Campo bajo, 544
Campo magnético inducido, 542
Capas electrónicas, 3. *Véase* también orbitales
Capilina, 370
Carbanión estabilizado por resonancia, 158
Carbaniones, 158-159, 159
Carbenos, 159-160, 336, eliminación en alfa, 337-338
Carbinolamina, 808
Carbocatión alílico, 647
Carbocatión estabilizado por resonancia, 240
Carbocationes alquilo, 745
Carbocationes, 155-156, 161
Carbociclo, asimétrico, 172
Carbohidratos, 814, 1057
  clasificación, 1057-1059
  ruptura con ácido peryódico, 1089-1090
Carbohidratos, ruptura con ácido peryódico, 1089-1090
  glicoles, 473-474
  azúcares, 1088-1090
Carbón, eliminación del azufre, 701
Carbonato de litio, 6
Carbono, 6
Carbono anomérico, 1068-1069
Carbono cabeza, 266
Carbono cabeza de puente, 117
  átomos, 288
Carbono primario, 85
Carbono secundario, 85
Carbono terciario, 85
Cargas eléctricas, 642
Cargas formales, 11-12, cálculos, 11
Carmín, fotografía y estructura, 2
Caroteno, 1178
Carvona (menta verde), 183
Carvona (semilla de alcaravea), 183
Catálisis heterogénea, 334
Catálisis homogénea, 334
Catalizador de Wilkinson, 334
Catalizador Lindlar, 387
Catalizadores de Ziegler-Natta, 1190
Catecol, 410
Catión alilo, configuraciones electrónicas, 652-653
  estructura electrónica, 653
Catión ciclopentadienilo, 692
Catión estabilizado por resonancia, 14
Catión metilo, 155
Catión radical, 520
Catión vinilo, 390
Cationes alílicos, 644-645
Cefalinas, 1170
Celda de referencia, 669
Celobiosa, 1091-1092

Celulosa, 1057
propiedades acústicas, 1095
Centros quirales, 170-172, 171
Cera de carnauba, 1162
Cera de abejas, 1162
Cera de parafina, 91
Ceras, 1162-1163
Cerebro humano, MRI, 588
Cetales del etileno, 814
Cetona con dos grupos alquilo, 805
Cetona RCOR, 774
Cetona y aldehído, desoxigenación, 820
hidratación, 804-806
reducciones, 819-821
Cetonas, 71, 423, 774, 826
formación, 931-933
a partir de ácidos carboxílicos, 792
a partir de cloruros de ácido, 793-797
hidratación de alquinos, 789-791
ozonólisis de alquenos, 788
por oxidación de alcoholes, 787-788
reacciones
con aminas, 854
condensación aldólica, 1017-1020
1,3-ditianos, 791-792
espectroscopía, 780-786
espectro infrarrojo, 780
vibraciones de tensión del enlace C=O, 505-508
espectro de masas, 782-784
reordenamiento de McLafferty, 783, 784
espectro RMN de protón, 780-781
espectro ultravioleta, 785-786
propiedades físicas, 778-779
síntesis, 787-791, 794
utilización en productos de uso doméstico, 787
Cetonas conjugadas
espectro UV, 1214-1215
reglas de Woodward-Fieser, 1214
Cetosas, 1058, 1059
Cianohidrinas, formación, 806-807
Ciclación de Claisen, 1031
Ciclaciones aldólicas, 1025-1026
Cíclico, 100
Cicloadición [2+2] prohibida, 664
Cicloadición [4+2], 655
Cicloadición, 663
Cicloalcanos, 67-68, 100-101
calores de combustión, 104
estabilidades de los anillos, 102-106
fórmulas moleculares, 100
nomenclatura, 101
propiedades físicas, 100
Cicloalquenos, estabilidad, 286-288
Ciclobutadieno, 683
diagrama de energías, 688
orbitales moleculares pi, 687
representación del orbital molecular, 686-688
Ciclobutano, 100, 105, 274
Ciclobutanona, 510
Ciclobuteno, 287
5-Ciclobutil-1-pentino, 101
1,3-Ciclohexadieno (conjugado), 499
Ciclohexano, 67, 69, 101
Ciclohexanocarbaldehído, 776
Ciclohexanol, 406-417
Ciclohexanona, 71
Ciclohexanos
disustituidos, conformaciones, 113-116
estrategia de resolución de problemas, 115
monosustituidos, conformaciones, 110-113
reconocimiento de isómeros *cis y trans*, 115
Ciclohexeno, 276, 279
aislado, 499
2-Ciclohexen-1-ol, 408
2-Ciclohexenona, 776
fórmula estructural condensada y fórmula lineoangular, 19
1-Ciclohexilbutano-1,3-diol, 409
Ciclohexil metil éter, 70
Ciclooctan-1,3,5,7-tetraeno, 277
1,3,5,7-Ciclooctatetraeno, 277
Ciclooctatetraeno, 683
conformación en tubo, 683
diagrama de energías, 688
Cicloocteno, 279
Ciclopentano, 55, 67, 69, 105
Ciclopentanona, 780
Ciclopentilciclohexano, 101
Ciclopropano, 100, 104, 274
tensión angular, 104
tensión torsional, 104
Ciclopropanona, 780
Ciclopropeno, 287
4-Ciclopropil-3-metiloctano, 101
Cicutoxina, 370
Cinética, 124, 136-138, definición, 125
Cis. *Véase* compuesto individual
Cis-1,2-dibromociclohexano, 199
Cis-1,2-diclorociclopentano, 173, 199
Cis-2-buteno, 54, 55, 68
Cis-2-hexeno, 68
Cis-2-octeno, espectro de IR, 501
Cis-2-penteno, 279
Cis-9-tricoseno, 272
Cis-ciclodeceno, 279
Cis-ciclohexano-1,2-diol, 410
Cis-ciclohexeno glicol, 410
Cis-decalina, 117-118
Cis-pent-2-eno, 279
Cistina, 1134
Cis-trans isomeros. *Véase* isómeros *cis-trans*
Citosina, 63, 1100
Clasificación de hidrocarburos, 80
Cloración exotérmica, 150
Cloración, variación de entalpía, 135-136
metano, 124-125
propano, 143-145
Cloramfenicol, 474
Clordano, 217
Clorobenceno, energía, 738
(Z)-4-cloro-3-buten-2-ol, 408
Clorocromato de piridinio (CCP), 449
1-Clorobutano, 213
Clorofluorocarbonos (CFC's), 216
Cloroformo, 59, 214, 215
disolvente, 212
Clorohidrina, formación, 620-621
Clorometano, 8, 10, 59, 213
desplazamientos químicos, 547
etapas de propagación, 127
generación de radicales, 126
orientaciones atractivas y repulsivas, 60-61
polaridad, 57
3-Cloro-2-metilpentano, 86
2-Cloro-2-metilpropano, 214
3-Cloropropeno, 278
Cloruro de acetilo, 72
Cloruro de ácido, 72, 426, 747, 976-978
acilación de aminas, 859-861
ataque sobre, 426
reacciones, 976-977
síntesis, 925-928, 976
Cloruro de acilo, 747
Cloruro de alilo, 278
Cloruro de etilo, 218
Cloruro de metilamonio, 12
polaridad, 57
Cloruro de metileno, 214
Cloruro de metilo, generación de radicales, 126

Cloruro de *n*-butilo, 213
Cloruro de oleoilo, 926
Cloruro de terc-butilo, 214
disolventes, constantes dieléctricas y coeficientes de ionización, 242
Cloruro de tionilo, 926
reacciones de alcoholes, 463-464
Cocaína, 837
Coeficiente de extinción molar, 669
Colesterol, 406, 1177
Combinación lineal de orbitales atómicos (LCAO), 39
Combustión, 92
Conformación alternada, 95
Complejo sigma, 722
Complejos de éteres corona, 604
Compuestos alifáticos, 679
Compuestos antiaromáticos, 688-689
Compuestos aromáticos, 679-681, 688-689, 722-769
entalpías de hidrogenación, 682
espectroscopía, 710-713
Compuestos bicíclicos, 288
Compuestos carbonílicos, acidez, 1035
absorciones características, 505-510
clases, 774
Compuestos dicarbonílicos, síntesis, 1034-1036
Compuestos espirocíclicos (espiranos), 117
Compuestos halogenados, 215
Compuestos heterocíclicos, 605
Compuestos heterocíclicos aromáticos, 697-701
Compuestos heterocíclicos fusionados, 706
Compuestos *meso*, 199-201
definición, 199
Compuestos nitrados, reducción, 884-885
Compuestos orgánicos que contienen nitrógeno, 72-74
Compuestos orgánicos y modelos iónicos de enlace, 13
Compuestos orgánicos, desplazamientos químicos de C-13, 1205
que contienen oxígeno, 70-72
Compuestos organometálicos, 420
Compuestos polifuncionalizados, nomenclatura, 946-947
Compuestos quirales sin átomos asimétricos, 189-191
Condensación de Claisen de un éster, 1027-1030
Condensación de Dieckmann, 1031
Condensaciones aldólicas cruzadas, 1021-1022
Condensaciones aldólicas
catalizadas por ácidos, 1029
síntesis, 1026-1027
Condensaciones de alcoholes utilizando una base como catalizador, 1017-1020
Condensaciones de aminas con cetonas y aldehídos, 811
Condensaciones de Claisen cruzadas, 1031-1034
Condensaciones, 1003
Configuración absoluta, 201-202
Configuración de la glucosa, prueba de Fischer, 1085-1088
Configuración relativa, 201-202
Configuración, 201-202
absoluta y relativa, 201-202
Configuraciones de gas noble, 6
Conformación alternada, 95
Conformación *anti*, 118
Conformación antiperiplanar, 256
Conformación coplanar *sin*, 256
Conformación de barca del ciclohexano, 107
Conformación de barca retorcida, ciclohexano, 107
Conformación de semisilla, ciclohexano, 107
Conformación de silla del ciclohexano, 106
Conformación de tubo, ciclooctatetraeno, 683
Conformación eclipsada (simétrica, aquiral), 95, 120, 189. *Véase* también conformación alternada
Conformación totalmente eclipsada, 121
Conformación, 53, 643
Conformación alternada (quiral), 189
Conformaciones en el ciclohexano, 106-108
estrategia de resolución de problemas, 109-110
representación de conformaciones de silla, 109-110
Confórmeros, 94, 187
Conservación de la simetría orbital, 663
reacción de Diels-Alder, 663-664
Constante
de disociación de una base, 843
de velocidad, 136
Constantes
de acoplamiento espín-espín, 1205
de acoplamiento, 562-563
de disociación de ácidos, 416
de equilibrio, 129
y energía libre, 129-131
Constituyentes complejos, 87
Contornos moleculares, 44-47
Contribuyente minoritario, 15
Contribuyentes a la resonancia, más y menos importantes, 15-17
Control
cinético, 648
del equilibrio, 648
estereoquímico de la polimerización, 1190
termodinámico, 648-649
Convención de Cahn-Ingold-Prelog, 175
Copolímeros, 1192
Compuestos no aromáticos, 688-689
Corazón artificial Jarvik 7, 1
Corriente anular, 548
Corteza electrónica, 3-4
primera, 3
segunda, 3
Cortisol, 1174
Cracking, 92-93
catalítico, 92, 93
Crecimiento secuencial en la polimerización, 1192
Cristalinidad, 1197
Cristalitos, 1196-1197
Cromatografía de gases, 522
C-terminal, 1133
Cuartete, 558

D

DCC (diciclohexilcarbodiimida), agente de acoplamiento peptídico, 1147-1149
DDT (diclorodifeniltricloroetano), 216
Debye, 57
Decalina, 288
Decrecimiento inductivo libre o caída libre de la señal (Free Induction Decay, FID), 580
Deformación, 494
Degeneración de orbitales, 4
Degradación, 1081
de Edman, 1138-1139
de Ruff, 1081
Densidad electrónica, 3-5, 4, 39
Dependencia de la temperatura

de la halogenación, 142-143
de la velocidad de reacción, 138-140
Derivados de ácidos, 426
Derivados de los ácidos carboxílicos, 72, 940-994
espectroscopía, 950-957
espectroscopía de RMN de carbono, 955
espectroscopía de RMN de protón, 954-955
espectroscopía infrarroja, 950-953
espectroscopía RMN, 954-957
estructura, 941-942
hidrólisis, 968-972
nomenclatura, 941-942
propiedades físicas, 947-950
puntos de ebullición, 947-949
puntos de fusión, 947-949
reactividad, 957-958
reactivos organometálicos, 975-976
reducción, 972-974
solubilidad, 949-950
Derivados del benceno, reacciones de adición, 754-757
reacciones de la cadena lateral, 757-761
Derivados del caroteno, 668
Desacoplamiento del espín de un protón, 583-584
Desacoplamiento completo de espines (*off- resonance*), 483-584
Desactivación, 737-739
de sustituyentes *meta*-directores, 734-737
Deshalogenación, dibromuros vecinales, 296-298
Deshidratación bimolecular
alcoholes, 612-613
éteres, 467-468
Deshidratación de alcoholes, 322, 464-471
alquenos, 300
Deshidratación de un alcohol utilizando un ácido como catalizador, 300
Deshidrogenación, definición, 302
Deshidrohalogenaciones, 224, 249
mecanismo E1, 299
Deslocalización de una carga positiva. 14
Desmercuriación, 325
Desnaturalización de la proteína, 1154-1155
Desoxiazúcar, 1102
Desoxirribosa, 1102-1103
Desplazamiento de hidruro, 265
reacción S_N1, 244
Desplazamiento de un metilo, reacción S_N1, 245
Desplazamientos. *Véase* sustituciones
Desplazamientos químicos del carbono, 581-583
Desplazamientos químicos
electronegatividad, 547
mediciones, 545
valores típicos, 548
Detergente, 1168
Detergentes sintéticos, 1168
Detonación, 90
Dextrorrotatorio, 181
Dextrosa, 1070
Diagrama de energía potencial. *Véase* diagrama de energías de reacciones
Diagramas de energía de reacción, 140-147
Dialquilacetileno, 371
Dialquilcuprato de litio, 430, 794
Diamante, 704-705, estructuras, 705
Dianión del ciclooctatetraeno, 695-696
Diaril éter, 709
Diastereómeros de moléculas con dos o más centros quirales, 196-197
Diastereómeros, 195-198, 1062-1063
propiedades físicas, 202-203
Diazometano, 159, esterificación, 928
Dibenzopireno, 703
Diborano, 328
Dibromocarbeno, 159
Dibromuro geminal, 214
Dibromuros vecinales, deshalogenación, 296-298
Diclorobenceno, 707
1,2-Diclorociclopentano, estereoisómeros, 169
Diclorometano, 214
Dicloruro vecinal, 214
Dienófilo, 655
Dienos conjugados, adición-1,2, 645-646
adición-1,4, 645-646
reglas de Woodward-Fieser, 1213
Dienos, 190, 277
efectos de la conformación, 1212
estabilidades relativas, 638-640
espectro UV, 1211-1212
formación *s-cis*, 657-658
versus alquinos, energías relativas, 740
1,1-Dietil-1,4-isopropilciclohexano, 101
Dietilestilbestrol, 297
Dietilo, 70
Difenil éter, 708
Difenilacetileno, 371
1,2-Difluoropropano, 86
Dihaluro geminal, 214
Dihaluro vecinal, 214
Diisopropilacetileno, 371
Diisopropilamina, 292
Dimercaprol, 438
Dimetil éter, 63, 70, 411, estructura, 601
Dimetil sulfóxido (DMSO), 450
Dimetilacetileno, 370
Dimetilamina, estructura de Lewis y fórmula estructural condensada, 18
1,3-Dimetilbenceno, 708
Dimetilformamida (DMF), 232
2,4-Dimetilpentano, espectro de masas, 521-522
2,4-Dimetil-3-pentanona, 775
2,6-Dimetilpiridina, 292
1,2-Dimetilpropilo, 101
Dinamita Nobel, 476
Dinamita. 476
Dinemicina A, 371
Dinemicina, 370
2,4-Dinitrofenol, 708
Diol vecinal, 409
1,2-Diol, 409
dioles, nombres, 409-410
Dioxanos, 607
Dioxinas, 607
Dipolos correlacionados temporalmente, 61
Dipolos temporales aleatorios, 61
Dipropilamina, espectro IR, 505
Directores *orto, para*, 737-739
Disacáridos, 1058, 1090-1091
Discriminación biológica de enantiómeros, 183-184
Di-*sec*-butil cetona, 776
Disminución de las frecuencias del carbonilo con la resonancia, 509-510
Disolvente
apolar
soluto apolar, 65
soluto polar, 65
hidroxilado, 265
para limpieza, 212
prótico, 232
Disolventes,
reacciones orgánicas, 950
Disolventes polares

apróticos, 232
ésteres, 602-603
haluros de alquilo, 215
soluto apolar, 66
soluto polar, 64
Disulfuro, 439
Diterpeno, 1177
Doble enlace C═C, alquenos, 379
Doble enlace C═O, grupo carbonilo, 379
Doble enlace carbono-carbono, 68
reactividad, 314-315
Doble enlace en alquenos, descripción orbital, 272-274
Doble hélice, 1104-1106
Dobles enlaces acumulados, 639
Dobles enlaces aislados, 638
Dobles enlaces conjugados, 638
Doblete, 558
Donación pi, 731
Donador, 601
Donador de Michael, 1043
Donadores electrónicos por resonancia, 731
Dopamina, 836

E

E1 (eliminación, unimolecular), 248-252
mecanismo y cinética, 248
reordenamiento, 250
E2 (eliminación, bimolecular), 252
deshidrohalogenaciones, 255, 291
dibromación, dibromuro vecinal, 297
reactividad del sustrato, 255
E2, 252-253
deshidrohalogenación, 291-293
mecanismo, 252
estereoquímica, 255-257, 293
Eclipsado totalmente, 188
conformación del butano, 98
Eclipsado, 53
Ecuación de velocidad, 136-138, 162
Efecto
inductivo, 155, 240
peróxido, 320
Efectos
de los disolventes
nucleofilia, 232-233
S_N1, 241-242
estéricos, 799
sustrato, 235-236
en la nucleofilia, 231
estructurales en la acidez, 28
Efedrina, 847
Ejemplos de heterociclos fusionados biológicamente activos, 706
Ejes paralelos de polarización, 180
El orbital molecular superior ocupado (HOMO), 664, 665
Electrófilos fuertes, 1216-1217
Electrófilos, 29, 30, 1003
complejos, 603-604
sales de diazonio, 873-877
reacciones, 304-305
Electroforesis, 1121-1122
Electrón impar, 126
Electrón radicalario, 126
Electronegatividad, 9-10, 10, 28
Electrones
apantallamiento magnético, 542-544
de la capa de valencia, 7
de valencia, 6
en orbitales, propiedades ondulatorias, 38-40
no enlazantes, 7
sustituyentes, 731-732
pi del etileno, luz ultravioleta, 665
Elementos, electronegatividades, 10
configuraciones electrónicas, 5
Eliminación
de Cope, 865-868
de Hoffman, 862-865,
de Saytzeff, definición, 309
de segundo orden (bimolecular), 252-253
unimolecular, 248-252
Eliminación, 314
condiciones, 382
orientación de los sustituyentes, 253-255
reacción de haluros de alquilo, 224
Eliminación-adición, 752-754
Emulsificado, 1167
Emulsión, 1167
Enantiomería conformacional (conformaciones que son imágenes especulares), 189
Enantiomería, moléculas orgánicas, 169
Enantiómeros, 169, 195
átomo de carbono asimétrico, 171
definición, 169
discriminación biológica, 183-184
enzimas, 183
resolución, 204-206
cromatográfica, 206
Endotérmica, 132
Energía
de activación, 138-140
de conjugación, 640
de deslocalización, 640
de disociación de los enlaces (EDE), 133-135, 146
de estabilización, 640
de resonancia, 640
Energía libre (energía libre de Gibbs; G), 161
Energía libre de Gibbs, 129
Energía libre, 129
y constantes de equilibrio, 129-131
Energía torsional, 95
Energías relativas de orbitales, 5
Energías, 249-251
Enfermedad del prión, 1155
Enlace
carbono-hidrogeno, 53
carbono-metal, 420
cilíndricamente simétrico, 40
covalente, 7, 40
apolar, 9, 33
polar, 9, 33
de hidrógeno, 62-63, 601-602
iónico, 6-7
múltiple, 8
pi, 43, 273-274
secundario, 85
sigma, 40
triple, 8
Enlaces
axiales del ciclohexano, 107
carbono-carbono, energías de enlace, 385, tensión, 499-500
carbono-nitrógeno, absorciones características, 511-512
conjugados, 638
covalentes, momentos de enlace, 58
dobles, 8, 43. *Véase* también dobles enlaces de carbono
isómeros, 284
rigidez, 54
rodopsina, 167
ecuatoriales, ciclohexano, 108
primarios, 85
simples, 8
rotación, 53
Enodiol, reordenamientos, 1071-1072
Enol, 391, 1004-1005
Enolizable, 1005
Ensayo
de Lucas, 460
de Tollens, 1074-1075

del ácido crómico
Entalpía, 131-133
Entgegen, 279
Entropía, 131-133
Enzima acilasa, 1129
Enzimas, 206, enantiómeros, 183
Epimerización, 1071-1072
Epímeros, 1063-1064
Epinefrina, 836, reconocimiento quiral, 184
Epoxidación con peroxiácidos, 619-620
Epoxidación de alquenos, 344-345
Epóxidos, 344, 428, 605-606
apertura de anillos utilizando como catalizador un ácido, 622-623
apertura de anillos utilizando como catalizador una base, 625-626
reactivos de Grignard, 629
reactivos organolíticos, 629, síntesis, 619-620
Eritro, 1062-1063
Eritrosa, 1062
Escaramujos, fotografía y diagrama de estructura, 2
Escualeno, 1177
Escualeno-2,3-epóxido, 624
Espectro de masas, 520, 521-522
Espectro de masas
alcoholes, 529-530
alcanos, 526-528
alquenos, 528-529
Espectro de RMN, 544
de carbono con desacoplamiento de espín, 2-heptanona, 781
de protón, interpretación, 574-575
representación, 561
Espectro del butironitrilo, 511
Espectro electromagnético, 491-492, 492
Espectro infrarrojo, 498
medición, 496-498
lectura e interpretación, 514-519
Espectro ultravioleta, obtención, 669-670
Espectro visible UV, interpretación, 670-672
Espectrometría de masas, 490-532, 711
ácido carboxílico, 916-917
aminas, 853-854
de alta resolución, 522-523
determinación de la fórmula molecular, 522-525
éteres, 608
introducción, 519-522
modelos de fragmentación, 526-530
Espectrómetro infrarrojo
diagrama de bloques, 496
de transformada de Fourier (FT-IR), 497
Espectrómetro de masas, 520-521
diagrama, 521
de doble enfoque, 521
Espectrómetro de masas-cromatografía de gases, diagrama de bloques, 522
Espectroscopía de absorción, 490
ultravioleta, 666-672
Espectroscopía de RMN, 490, 539, 710-711
ácido carboxílico, 913-914
aminas, 850-851
dependencia del tiempo, 571-572
derivados del ácido carboxílico, 954-957
éteres, 609-610
Espectroscopía de RMN de transformada de Fourier, 580
Espectroscopía de RMN de protón
aminas, 850-851
derivados de ácidos carboxílicos, 954-955
Espectroscopía de RMN de Carbono-13, 579-584
aminas, 852
derivativos de los ácidos carboxílicos, 955
sensibilidad, 579-580
Espectroscopía infrarroja, 490-532, 710
aminas, 849-854
ácido carboxílico, 913
derivados del ácido carboxílico, 950-953
éteres, 608
hidrocarburos, 499-503
Espectroscopía ultravioleta, 490-491, 666, 711
Espectroscopía UV, ácido carboxílico, 916
Espejo para ensayar la quiralidad, 168
Esperma de ballena 1162
Estabilidad, 28
de carbaniones, 158
de carbocationes, 156
de los radicales alílicos, 649-650
de radicales libres, 145-147, 157
en los carbocationes, fundamentos, pautas de predicción, 527
Estabilización por resonancia, 29, 156, 731
Estado
de excitación del etileno, 667
de transición de la reacción de Diels-Alder, requisitos estereoquímicos, 657-661
fundamental del etileno, 667
Estados de transición, 140-141
Éster carboxílico, 510
Éster del ácido crómico
eliminación, 448
formación, 448
Éster, 72, 426, 981-984, 990-992
ácido carboxílico, 941-942
ataque, 426
formación, 1079-1080
de ácidos inorgánicos, 475-477
espectroscopía infrarroja, 950-951
hidrólisis, 968-969
reacciones, 982
síntesis, 981-982
Estereocentros, 170-172, 171
definición de Mislow, 170
Estereoisómeros, 167
1,2-diclorociclopentano, 169
isómeros *cis-trans* o isómeros geométricos, 167
Estereoquímica de las moléculas con dos o más carbonos asimétricos, 198-199
Estereoquímica *sin*, 658
selección de reactivos, 348-349
Estereoquímica, 55, 167-208, 246, 316
adición de halógenos, 340-341
Ésteres
del ácido carbámico, carbamatos, 990
del ácido carbónico, 990, 1194-1195
del ácido fosfórico, 477, 485
del ácido nítrico, 476-477, 485
del ácido sulfúrico, 475, 485
inorgánicos, 475
sulfonatos, 485
Esterificación de Fischer, 922-925
Esterificación
alcoholes, 474
diazometano, 928
Esteroides, 1171-1174
Estireno (vinilbenceno), 278, 707, espectro ultravioleta, 712
Estructura
atómica, 3-6
de caballete, 95
etano, 95
de Kekule, 679
de Lewis del etileno, 43

de Zigzag, alcanos, 99
del enlace sigma, 273
del esqueleto carbonado, 19
trigonal, 46
Estructuras
de Lewis, 7-8
de resonancia, 13
iónicas, 12
iones, anulenos, 696-697
separación, 520-521
Etanal, 71, 776
Etano, 7, 53, 67, 68, 81, 370
conformaciones, 94
energía torsional, 96
estructura de Lewis y fórmula estructural condensada, 17
estructura tridimensional, 48
polaridad, 57
Etano-1,2-diol, 410
Etanol, 8, 63, 70, 406, 411, 414
estructura de Lewis, y fórmula estructural condensada, 18
Etapa determinante de la velocidad de reacción, 142-162
Etapa limitante de la velocidad de reacción, 142, 162
Etclorovinol, 379
Etenilbenceno, 278
Eteno, 68, 276, 278, 370. *Véase* también etileno
Éter asimétrico, 600
Éter dietílico, estructura de Lewis y fórmula estructural condensada, 18
Éter simétrico, 600
Éter, 70, 600, 1078-1079
autooxidación, 615-616
espectroscopía infrarroja, 608
HBr, 613-614
HI, 613-614
inhalador, 601
nombres comunes, 605
puntos de ebullición, 601, 841
reactivo de Grignard, 603
ruptura, 613-614
sistema IUPAC, 605,
Éteres
complejos estables, 603-604
espectroscopía, 608-610
estructura, 600-601
síntesis, 612
Éteres cíclicos, nomenclatura, 605-606
Éteres corona, 604
Etilacetileno, 370
Etilbenceno, 69, espectro RMN, 559, espectro ultravioleta, 712
2-Etil-1,3-ciclohexadieno, 277
2-Etilciclohexa-1,3-dieno, 277
Etilciclohexano, 68
1-Etilciclopropanol, 407
Etilenglicol, 410
Etileno, 8, 44, 50, 68, 272, 276, 278, 281, 370
ángulo de enlace trigonal, 50
hibridación *sp*, 50
orbitales del enlace sigma, 273
4-Etilfenol, 410
Etilmetilacetileno, 371
Etilmetilamina, 63, 72
1-Etil-2-metilciclobutano, 101
Etinilbenceno, 707
Etinilestradiol, 371
Etino, 69, 370, 371
Exotérmico, 132
Extremo
C-terminal, 1133
N-terminal, 1133

F

Factor de frecuencia, 139
Fármacos anticancerosos, 700
Fase de una función de onda, 642
Fenantreno, 702
Fenilacetileno, 371, 707
Fenilamina, 707
1-Fenil-2-butino, 708
Fenilcetonas, 789
2-Fenil-1,3-ciclopentadieno, 278
2-Fenilciclopentan-1,3-dieno, 278
Fenilciclopentano, 69
2-Feniletanol, 708
Feniléteres, 615
activadores, *orto* y *para*-directores, 733
síntesis, 611
Fenilhidrazina, reacciones, 1080-1081
1-Fenil-1-propanona, 775
Fenoles, 406, 707
acidez, 415-418, 417-418
activadores, *orto* y *para*-directores, 733
nombres, 410-411
nomenclatura, 407-410
oxidación a quinonas, 762-763
reacciones, 761-764
sustitución electrofílica aromática, 763-764
Fenóxidos, activadores, *orto* y *para*-directores, 733
3-Fenoxiciclohexeno, 708
FID (Free Induction Decay), decrecimiento inductivo libre o caída libre de la señal, 580
Filtro de masas cuadrupolar, 522
Fischer, Emil, 191
Fluocinolona, acetónido, 1174
Fluoroetano, 213
4-(2-Fluoroetil)-heptano, 214
4,2-Fluoroetilheptano, 214
1-Fluoropropano, 214
5-Fluorouracilo, 700
Fluoruro
de etilo, 213, 218
de *n*-propilo, 214
Formación de enlaces, 6-7
Formación de halohidrinas, 341-343
estereoquímica, 342
Formación de carbenos, eliminación en alfa, 337-338
Formaldehído, 58-59, 423, 805
Formalina, 779
Formalismo de la flecha curvada, 30
Formas de resonancia, 13, 14
Formilación de Gatterman-Koch, 740-750
Fórmula
estructural completa, 33
lineoangular, 33
molecular de alcanos, 81
Fórmulas empíricas, 20-21
cálculos, 20
Fórmulas estructurales, 17.20
condensadas, 17-19, 33
dobles y triples enlaces, 18
ejemplos, 17
Fórmulas lineoangulares, 19-20
Fórmulas moleculares, 20-21
cálculos, 20
Fosfoglicéridos, 1170
Fosfolípidos, 1170-1172
Fotones, 491
Fotosíntesis, 1057
Fragmentación, 520
con formación de cationes estabilizados por resonancia, 528-529
de una molécula pequeña, 529-530
Fragmentos moleculares, 314
Frecuencia, 491
Frecuencias de tensión
de enlace, 494
de IR, grupo funcional, 513-514
Frecuencias en el infrarrojo, 1206-1208

Freón-22, refrigerante, 212
Freones, 216
Friedel-Crafts
acilación, 789
alquilación, 742-750
alquilación y acilación, comparación, 748
anillos aromáticos, 977-978
limitaciones, 744-745
utilizando otras fuentes de carbocatión, 743-744
Fructosa, 1058
ciclos hemiacetálicos de cinco miembros, 1067
nomenclatura, 1067
Fuente (fuente de iones), 520
Fuente de iones, 520
Fuerza de dispersión de London, 61-62
Fuerza de los ácidos, 23-24
Fuerza de una base, 24-28
Fuerzas de van der Waals, 61
Fuerzas dipolo-dipolo, 60-61
Fullerenos, 705-706, 706
Función de onda, 38
Función de probabilidad, 39
Furanos, 606-607, 701
Furanosa, 1071
Furanósido, 1071

G

Gas licuado del petróleo (GLP), 90
Gas natural, 92
Gas noble, 6
Gauche, 188
conformación, 120
conformación del butano, 98
Genciobiosa, 1093
Geometría, reglas, 48-53
Glicéridos, 1163-1166
Glicerina, 476
Trinitrato de glicerilo (TNT), 476
Glicoles, 345
ruptura con ácido peryódico, 473-474
Glucógeno, 1098
Glucosa, 1058
anómeros, 1068
forma cíclica del hemiacetal, 1064
Glucósidos, 1075-1077
formación, 1076-1077
Goma
entrecruzamiento de cadenas, 1191
natural, 1190-1191
estructura, 1190-1191
rígida, 1191
sintética, 1190-1191, 1192
vulcanizada, 1182
Grado de sustitución de los grupos alquilo, 84
Grafito, 705
estructuras, 705
Grasas, 1163-1166
Grignard, epóxidos, 629
Grupo
acilo, 746
activador, 728
alcóxido, 632
alilo, 278, 644
amino, 732-733, 838,
acilación, 1130-1131
bencilo, 708
benciloxicarbonilo, 1143
butilo, 85
carbobenzoxi, 1143
Grupo carbonilo, 71, 774, 900
reducción, 432-435
estructura, 775
Grupo carboxilo, 900
esterificación, 1129-1130
estructura, 904
puntos de ebullición, 905
puntos de fusión, 905
solubilidades, 905
Grupo ciano, 73, 944
Grupo desactivador, 734
Grupo diazonio
sustitución con bromuro, 871-872
sustitución con cloruro, 871-872
sustitución con cianuro, 871-872
sustitución con fluoruro, 871-872
sustitución con hidróxido, 871-872
sustitución con yoduro, 871-872
reducción con hidrógeno, 872-873
Grupo
etilo, 68
fenilo, 278, 708
hidroxilo, 70
isobutilo, 85
metilideno, 278
metóxilo, 731-732
n-butilo, 85
2-propenilo, 278
Grupo protector
terc-butiloxicarbonilo, 1146
Grupo saliente, 233
aminas, 862-865
alineamiento coplanario, 256
bases débiles, 234
efectos SN1, 241
ión yoduro, 225
sustrato, 233-234
Grupo
sec-butilo, 85
terc-butilo, 85
vinilo, 278
Grupos alquilo, 68, 85, 730-731, 785
efectos batocrómicos, 1211
nomenclatura, 84
Grupos amida, espectroscopía infrarroja, 509
Grupos arilo, 708
Grupos butilo terciarios, 116
Grupos funcionales, 68, 80, 272
absorción infrarroja característica, 1209-1211
nomenclatura, 947
Grupos metileno, 81, 159, 278
Grupos voluminosos, 116
Guanidina, 56
Guanina, 391, 1100

H

Haloácidos, aminación, 1124
Haloalcanos, 86
Haloformo, 214
Halogenación, 93
alcanos superiores, 143-149
alílica, 221-222
catalizada por un ácido, 1010-1011
catalizada por una base, 1007-1009
de la cadena lateral, 758
dependencia con la temperatura, 142-143
múltiple, 1007-1008
vía radicales libres, 127, 220-221
Halógeno, 275
como sustituyentes, 737-739
radios de van der Waals, 218
Halohidrinas
ciclación promovida por una base, 620-621
definición, 341
Halotano, anestésico no inflamable, 212
Haluro de ácido, 940, 945
hidrólisis, 968
espectroscopía infrarroja, 952-953
Haluro
de arilo, 212
de metileno, 214
de vinilo, 212

primario, 214
secundario, 214
Haluros, 457
Haluros alílicos, reacciones de desplazamiento SN2, 654-655
Haluros de alquilo, 212-267
anestésicos, 215-216
alquilación de aminas, 858-859
densidades, 220
disolventes, 215
estructura, 217-218
métodos de preparación, 222-223
nomenclatura, 213-215
peso molecular, punto de ebullición y densidad, 219
pesticidas, 216-217
preparación, 220-223
propiedades físicas, 218-219
puntos de ebullición, 218-219
reacciones SN2, 227
reacciones, 261-264
reactivos, 215
reducción, 430-432
usos comunes, 215-217
representación con modelos CPK, 218
Haluros de fósforo, reacciones con alcoholes, 461-462
Haluros de metilo, 214
momentos dipolares moleculares, 218
Helio, 6
Hemiacetal, 812
Hemiacetales cíclicos, 1064
2-Heptanona, espectro infrarrojo, 506
2-Heptanona, espectro RMN de carbono con desacoplamiento de espín (totalmente desacoplado), 781
Hepta-1,3,5-trieno, 277
1,3,5-Heptatrieno, 277
Heteroátomos, 605
definición, 275
elementos de insaturación, 275-276
Heterolítica, 133
Hexametilendiamina, 1193
Hexano, estructura condensada y fórmula lineoangular, 19
3-Hexanol, estructura condensada y fórmula lineoangular, 19
1,3,5-Hexatrieno, 668
1-Hexeno, espectro IR, 501
2-Hexeno, estructura condensada y fórmula lineoangular, 19
Hibridación, 44-47
reglas, 48-53
Híbridos de resonancia, 13-15
hibridación y geometría, 52
Hidracinas, condensaciones, 810-811
Hidratación catalizada por iones mercúricos, 391-394
Hidratación, 64
de alquenos, 322-324
de alquinos, acetonas y aldehídos, 391-394
reacciones de deshidratación, 300
mecanismo, 322-323
Hidroboración
de alquenos, 328-333
estequiometría, 331
estereoquímica, 331-332
mecanismo, 329-330
Hidroboración-oxidación, alquinos, 392
Hidrocarburos, 67-70
elementos de insaturación, 274-275
espectroscopía infrarroja, 499-503
interpretación del espectro de IR, 500-503
Hidrocarburos aromáticos, 69, 80
Hidrocarburos saturados, 80
Hidrocracking, 92, 93
catalítico, 93
Hidrofílico, 412, 1166
Hidrofóbico, 88, 412, 1166
Hidrogenación catalítica, 819
a alcanos, 386
cis-alquenos, 386-387
de alquenos, 333-336
de alquinos, 387
de cetonas y aldehídos, 434-435
Hidrogenación de alquenos, 302
adición, 314
2-butanona, 185
calores, 283
utilizando como catalizador un ácido, 323
Hidrógeno, 6
Hidrogenólisis, 1130
Hidrógenos
acetilénicos, 550
mástil, 107
Hidrólisis, 870-871, parcial, 1141
Hidroquinona, 406-410
Hidroxilación
con permanganato, 348
con tetraóxido de osmio, 347-348
de alquenos, reactivos, 348-349
sin de alquenos, 347-349
Hidroxilaminas, 866
condensaciones, 810-811
Hidroximetilacetileno, 371
2-Hidroximetilciclohexanona, 408
4-Hidroxi-4-metil-2-pentanona, 776
Hidruro de litio y aluminio, 432, usos, 433-434
Hidruros
como reactivos, 432
complejos, 432
Hiperconjugación, 240
Histamina, 836
Hoja plegada, 1151
HOMO, etileno excitado, 664-665
Homolítica, 133
Homólogos, 82
Homopolímeros, 1192
Hormona del tiroides, 212

I

Imagen especular, representación, 172
Imagen mediante Resonancia Magnética (*Magnetic Resonance Imaging*, MRI), 587
Imagen mediante Resonancia Magnética nuclear del cerebro humano, 588
Imidazol, 699-700, 700
Iminas, formación, 807-809
Impedido estéricamente, 233
Impedimento estérico (tensión estérica), 98-99, 231, 266
efecto sobre la velocidad de reacción, 235
Indol, 706
Inducción asimétrica, 335
Inhalador Dubois de cloroformo, 216
Inhibición competitiva, 453
Inhibidores radicalarios, 153-154
Insaturación, elementos, 274-276
Insaturado, definición, 310
Insecticidas clorados, 217
Insulina, estructura, 1136
Integradores, espectrómetros de RMN, 554
Interacción 1,3-diaxial, 112
Interacción
constructiva (enlazante), 43
destructiva (antienlazante), 43
estérica, 113
Intercambio hidrógeno-deuterio, 728
Interconversión silla-silla (inversión de anillo), 118
del ciclohexano, 110
Interferómetro, diagrama de bloques de un espectrómetro FT-IR, 497

Intermedios, 140
de reacción, 126, 154-160
Interpretación de espectros de RMN de carbono, 584-585
Inversión
de anillo, ciclohexano, 172
de la configuración, 236, 242, 265
de Walden, 236. *Véase* también inversión en la configuración
en el nitrógeno, 840
Ión
acilio, 747
bromonio, 339
bromuro, 459
carbenio, 155, 161
carbonio, 155, 161
carboxilato, 900
cloronio, 339
cloruro, 459
dipolar, 1119
fluoruro, 231
halonio, 339, 738
hidróxido, reacción concertada, 226
mercurinio, 324
molecular, 520
tiolato, 438
tropilio, 695
yodonio, 339
yoduro, 231
grupo saliente, 225
Iones
acetiluro, formación, 376-377
alcóxido, 380, 415, 416, 477
alquiniluro, 376
aromáticos, 692-697
cicloheptatrienilo, 694-695
ciclopentadienilo, 692-694
enolato, 1004-1005
alquilación, 1013-1014
formación, 1006
estabilidad, 1006
solvatados 18-corona-6 de K, 232
Ionización por impacto electrónico, 520
IR activo, 495
Isobutano, 55, 67, 81, 82
estructura de Lewis y fórmula estructural condensada, 17
Isobutileno, 274, 278
Isocianato, 990
Isomería *cis-trans*
de cicloalcanos, 102
en dobles enlaces, 196
en anillos, 196
Isomería, 54-56
constitucional, 54
Isómero
cis del ácido maleico, 167
cis-trans, 56, 119
conformacional, 94
diferencias energéticas, 285-286
sistema *E-Z* de nomenclatura, 279
nomenclatura, 278-281
estereoisómero, 167
definición, 54
trans del ácido fumárico, 167, tipos, 197
Isómeros
configuracionales. *Véase* estereoisómeros
conformacionales, 94
constitucionales, 167
estructurales, 54, 167
geométricos, 56, 102, 120. *Véase* también isómeros, *cis-trans*. Estereoisómeros, 167
ópticos, 180. *Véase* también enantiómeros
que son imágenes especulares, 195. *Véase* también enantiómeros
trans. Ver isómeros, *cis-trans*
Isopentano, 55
Isopentano, 55, 62, 81, 82
Isopreno, 278, 1175-1176
espectro UV, 670
Isopropilciclopentano, 68
Isotáctico, 1189
Isótopos, 3, masa atómica, 523
Iluros, 801

J

Jabón, 1166
Jarvik 7, corazón artificial, 1
Jones, reactivo de, 450

K

Kekule, estructuras, 679
Kepona, 217
Ketamina, 185

L

Lactamas, 943
espectroscopía infrarroja, 952
formación, 985
reactividad biológica, 985-986
Lactonas, 941
espectroscopía infrarroja, 952
formación, 982-983
Lactosa, 1092
Lard, 1166
Latex, 1190
Lecitinas, 1170
Levorrotatorio, 181
Lewis, G. N., 6
Lewisita, 438
Ley de la velocidad de reacción, 136, 162
Lindano, 217
Línea D de sodio, 180
Lípidos, 1162
complejos, 1162
simples, 1162, 1171
Litio, 6
Longitudes de onda, 491
infrarrojas y ultravioletas, 666
L-triptofano, 836
aminoácido, 706
LUMO, del etileno en estado fundamental, 664, 665
Luz polarizada plana, 179-180
filtro paralelo *vs*. perpendicular, 179
ondas, 179
rotación, 180
Luz polarizada, rotación angular, 182-183
Luz ultravioleta, transiciones electrónicas, 666-669

M

M^+, ión molecular 520
Malta, 414
Maltosa, 091-1092
Mandelonitrilo, 807
Mapa de potencial electrostático (MPE), 10
del clorometano, 213
Mayor contribuyente, 15
McLafferty, reordenamiento de, 783-784
m-diclorobenceno, 709
Mecanismo
de acilación, 747-748
de adición-eliminación, 751-752, 957
de bromación alílica, 221
E2 concertado, 255
vía bencino, 752-754
Mecanismos de eliminación, 957
comparación de E1 y E2, 257-265,
cinética, 258
efecto de una base, 257
efecto del disolvente, 257
efecto del sustrato, 258
estereoquímica, 258
orientación, 258

reordenación, 258
estrategia de resolución de problemas, 259
predicción del tipo de sustitución y eliminación, 259
Mecanismos de reacción, 124
definición, 125
determinación del tipo, 1215-1218
propuesta de, 1215-1218
Menta, 183
Mercaptanos, 437
Mercurio, 325
Mescalina, 837
Mesitileno, 708
Meso-2,3-dibromobutano, 199
Meta permitidos, 734
Meta, 707
Metaldehído, 779
Meta-nitrofenol, 410
Metano, 7, 44, 47, 67, 81
cloración, 124-125
estructura, 93
Metanol, 70, 409, 413, 414
polaridad, 57
Metanotiol, 437
Metanótrofos, 47
Meta-orientadores, 734
Meta-xileno, 708
espectro ultravioleta, 712
2-Mercaptoetanol, 437
Metilacetileno, 371-373
usos, 372-373
Metil acetona, 780
Metilamina, 8, 72
polaridad, 57
Metilbenceno, 707
2-Metilbuta-1,3-dieno, 278
3-Metil-1-butanol, espectro de masas, 529
2-Metil-2-buteno, 56, 277
2-Metilbut-2-ene, 277
Metilciclobutano, 55
Metilciclohexano, interconversión silla-silla, 111
2-Metilciclohexanol, estructura condensada y fórmula lineo-angular, 19
Metilciclopentano, 68, 101
1-Metilciclopentanol, 406
3-Metilciclopentanona, 776
1-Metilciclopenteno, 277
Metilciclopropano, 274
Metil etil acetona, 71, 776
Metil fenil cetona, 707
2-Metilfenol, 410
3-Metilfenol, 406
4-Metilfenol, 708
3-Metilidenciclohexeno, 278
Metil isopropil acetona, espectro RMN, 560
Metileno, 159
Metil mercaptano, 437
2-Metilpentano, espectro RMN, 528
2-Metil-1-penten-3-ino, 371
2-Metilpent-1-en-3-ino, 371
2-Metil-1-propanol, 406, 409
2-Metil-2-propanol, 406, 409
2-Metilpropeno, 278
Método de Sanger, 1140
Metoxibenceno, 707
4-Metoxi-2-hexino, 371
4-Metoxihex-2-ino, 371
Metoxipropionaldehído, 777
Mezclas racémicas, 184-186
Micelas, 1166
Microfibrillas, 1095
Mirceno, 1177
Miscible, 4121
Mitomicina C, 838
Modelo de barras y bolas, 19
Modelos de enlace (sin carga), 9
Modelos de fragmentación
alcoholes, 529-530
alcanos, 526-528
alquenos y aromáticos, 528-529
aminas, 849-854
cetonas y aldehídos, 781-785
éteres, 608-610
reordenamiento de McLafferty, 783-784
Molécula de hidrógeno, 40
Moléculas
bicíclicas, 117-118
de etileno, HOMO y LUMO, 665
no lineares, 494
orgánicas, enantiomería y quiralidad, 169
polares, orientaciones atractivas y repulsivas, 60-61
que son imágenes especulares, propiedades físicas, 178
tridimensionales, representación, 47-48
Momento dipolar, 10, 15, 57, 495
cero, 61
molecular, 58
Momento magnético, 539
Monocromático, 180
Monofosfato de adenosina (AMP), 1106-1107
Monómeros, 282, 352, 1182
Monoperoxiftalato de magnesio (MMPP), 620
Monosacáridos, 1058
clasificación, 1059-1060
oxidación, 1073-1074
reacción, 1070-1071
reducción, 1072-1073
Monosacáridos cíclicos, representación, 1065
Monoterpeno, 1177
Morfina, 837
MPE del formaldehído, 15
Multiplete, 556
Muscalura, 272
Mutarrotación, 1070

N

N,N-dimetilbenzamida, 73
Naftaleno, 702
Nanotubo de carbono, 705
Nanotubos, 705
NBS (*N*-bromosuccinimida), bromación, 650-651
n-Butilbenceno, espectro de masas, 711
n-Butilmercaptano, 437
Neopentano, 55, 62, 81, 82
Neutralizador, 1135
n-hexano
espectro IR, 501
estructura de Lewis y fórmula estructural condensada, 17
espectro de masas, 526
Niacina, estructura condensada y fórmula lineoangular, 19
Nicotina, 72, 837, efectos, 2
Nicotinamida adenina dinucleotido (NAD), 452, 1107
Niquel Raney, 435, 819
Nitrilos, 73, 940, 944-945, 987-988
deshidratación de amidas, 985
espectroscopía infrarroja, 952
formación, 883, 919-920
hidrólisis, 919-920, 970-971
reacciones, 988
reducción, 882-883, 883
Nitrobenceno, 707, 734
desactivadores, 736
desactivadores, *meta*-orientadores, 737
3-Nitrofenol, 410

Nitrógeno, 275
Nitroglicerina, 476
Nitrometano, dos formas resonantes, 15
N-metilacetamida, 73
N-nitrosaminas, formación, 869-870
No equivalencia estereoquímica, protones, 568-571
Nobel, Alfred, 476
n-Octano, espectro infrarrojo, 498
Nodo, 39, 642
Nombre sistemático de haloalcanos, haluros de alquilo, 213-215
Nombres
- comunes, 776, ésteres, 605
- de alcanoles, nombres IUPAC, 407
- IUPAC, 775-778, ácidos carboxílicos, 901-902
- sistemáticos, 83

Nomenclatura
- *cis-trans*, 278-279
- de grupos alquilo complejos, 87
- *E-Z*, 279-280
- IUPAC, 839. *Véase* también nomenclatura. Alquinos, 371
- sistemática (IUPAC). *Véase* también nomenclaturas, haluros de alquilo, 213

Nomenclatura de
- ácidos carboxílicos, 900-904
- alcanos, 82-87
- alcanos bicíclicos, 117
- alcoholes, 407-410
- alquenos, 276-278
- alquinos, 371-372
- aminas, 837-838
- cicloalcanos, 101
- derivados del ácido carboxílico, 941-942
- éteres, 605-606
- éteres cíclicos, 605-606
- fenoles, 407-410
- grupos funcionales, 947
- haluros de alquilo, 213-215
- la IUPAC, 839
- los compuestos polifuncionalizados, 946-947
- péptidos, 1132-1136
- proteínas, 1132-1136
- *R* y *S*, átomos de carbono asimétricos, 174-178
- sales de ácidos carboxílicos, 910
- terpenos, 1175, 1176

Nonanos, 91
Norbornano, 288
n-Pentano, 55, 62
N-terminal, 1133
- secuenciación, 1138-1139

Núcleo, apantallado, 542
Nucleofilia, definición, 229
- efectos del disolvente, 232-233
- tendencias, 230

Nucleófilos fuertes, 1217
Nucleófilos, 29, 30, 229, 265
- fuerza, 228, 233
- lista, 230
- reacciones, 303-304

Núcleos equivalentes accidentalmente, 553
Nucleótido, 1099, 1106-1107
Número de octano, 90
Número de onda, 492
Número de valencia, 9
Nylon, 987, 1193

O

Octanoato de etilo, 510
1-Octino, espectro IR, 502
o-diclorobenceno, 709
Olefiant gas (gas formador de aceite), 272
Olefinas, 272
Oligopéptido, 1133
Oligosacárido, 1095
Olor de la mofeta, 438
OM (Orbital Molecular)
- antienlazantes, 642
- pi antienlazantes, 43
- pi enlazante, 43

Onda estacionaria, 38
- tridimensional, 38

Ondas en movimiento, 38
Opción diestra de la quiralidad, 168
Operando con la frecuencia, técnica del carbono *versus* técnica del protón, 582
Opio, fotografía y estructura, 2
Ópticamente activo *vs.* Actividad óptica, 180
Orbital atómico. *Véase* orbitales
Orbital molecular
- desocupado de más baja energía (LUMO), 664, 665
- ocupado de más alta energía (HOMO), 664, 665

Orbitales, 3-5, 38, 249-251
- atómicos, 3
- combinación lineal, 39
- cuatro orbitales híbridos sp^3, 47
- diagrama 2*p*, 5
- diagrama 1*s* y 2*s*, 4
- gráficos y diagramas, 4
- híbrido *sp* direccional, 45
- orientación a lo largo de los ejes x, y, z, 5

Orbitales híbridos
- atómicos, 40, 43
- *sp*, 44-45. *Véase* también orbitales *p*

Orbitales moleculares, 39, 40-42, 640
- antienlazantes, 41
- 1,3-butadieno, construcción de, 641-644
- enlazantes (OM enlazantes), 40, 41, 642
- no enlazantes, 652
- sistema alílico, 651-652

Orbitales *p*. *Véase* orbitales
- ángulos, 44
- ángulo de enlace, 45
- geometría tetraédrica, 47
- híbrido *sp*, 44-45
- híbrido sp^2, 45-47, 46
- híbrido sp^3, 47, 53
- solapamiento sigma, 41
- tres híbridos sp^2, 46

Orden de una reacción, 136
Orden global de la reacción, 136
Orgánico, definición, 1
Organolítico, 431
Orientación
- de Saytzeff, 253
- en la adición, 316, 317-317
- en la formación de halohidrina, 342
- en la hidratación, 323-324
- de Markovnikov, 318
- posición de los sustituyentes en los productos de eliminación, 253-255

Orto, 707
Orto-bromofenol, 410
Orto-cresol, 410
Osazona, formación, 1080-1081
Oxalato de calcio, 453
Oxanos, 607
Oxetanos, 606
Oxidación de alquinos, 394-397
- dicetonas, 394-395
- ruptura oxidativa, 395-396

Oxidación de Swern, 450
Oxidación del carbono de un carbinol, 448

Oxidación
alcoholes primarios, 448-449
alcoholes secundarios, 447-448
alcoholes terciarios, 449
alquinos, 394-397
Oxidaciones con permanganato, 757-758
alquinos, 394-395
Óxidos de amina, 866
Oxígeno, 275
Oximercuriación, 324, de alquenos, 325
Oximercuriación-desmercuriación, hidratación, 324-326
Oxiranos, 344. *Véase* también epóxidos
Oxitocina, secuencia, 1139, estructura, 1135
Oxolanos, 606-607
3-Oxopentanal, 776
Ozono, 350-351
Ozonólisis, 350-351
alquinos, 395-396

P

Par (+) o (–), 184
Par (*d, l*), 184
Para, 707
Para-diclorobenceno, 212
Para-etilfenol, 410
Parafinas, 92
Paraformaldehído, 779
Paraldehído, 779
Pares conjugados ácido-base, 23
Pares solitarios 7, 59
Parsalmida, 371
Pasos de propagación, clorometano, 127
Pasteur, Louis, 204
Pastilla para dormir, 379
p-Cresol, 708
p-Diclorobenceno, 709
Pegamentos modernos, advenimiento, 629-632
Pent-1-eno, 277
Pent-2-eno, 277
Pentadieno, 638
Pentano (*n*-pentano), 82
Pentano, 81
1-Penteno, 277
2-Pentenal, 776
2-Penteno, 55, 277
Péptidos
DCC agente de acoplamiento de, 1147-1149
determinación de la estructura, 1136-1141
enlaces de, 1114, 1133
estructura y nomenclatura, 1132-1136
fijación a un soporte sólido, 1145-1146
secuenciación, 1138
Permitido por simetría, 664
Peróxido, 615
Pesticidas, haluros de alquilo, 216-217
Petróleo crudo, 91
Petróleo, fracciones obtenidas por la destilación, 91
pH isoeléctrico, 1121
pH, 22, 33
Pi enlazante, 43
Pico
base, 521
de un ión molecular, 522
principal, 522
Picos
áreas, 553-554
de isótopos pesados, 523-525
Pineno, 272
Piperazina, 836
Piperidina, 72
Piranos, 607
Piranosa, nombres, 1067
Pirenos, 703
Piridina, 698, 1079
sustitución aromática, 854-856
sustitución electrofílica aromática, 856-857
sustitución nucleofílica aromática, 857-858
Piridoxina, 836
Pirimidina, 699-700, 700, 1100
Pirrol, 698-699, 701
Plano
especular interno, 173
nodal, 4
Planos de simetría especulares, 173
Plastificante, 1198
p-Nitrofenol, 707
p-Nitrotolueno, 729
espectro de protones RMN, 563
Polaridad
de enlace, 9-10
enlaces y moléculas, 57-60
Polarimetría, 178, 180-181
Polarímetro, diagrama esquemático, 181
Polarizable, 203
Poliamidas, 987, 1193
Policarbonatos, 992, 1194-1195
Polienos, espectro UV, 1211-1212
Poliésteres, 983-984, 1194
Polimerización, 282, 1182
aniónica, 356-357, 1188
catiónica, 353-355, 1186-1187
de alquenos, 352-359
de alquenos para formar polímeros de adición, 282
de alquenos, estrategia de resolución de problemas, 357-359
por adición, 352
vía radicales libres, 355-356, 1184-1185
Polímeros, 282, 352, 1182
amorfos, 1197
cristalinidad, 1196-1197
de adición, 282, 1182-1183, 1183-1184
de cadena creciente, 353, 1182-1183
de condensación, 1183, 1192-1196
elongados por etapas, 1183
estereoquímica de los, 1189-1190
estructura de los, 1196-1198
propiedades, 1196-1198
propiedades térmicas, 1197-1198
sintéticos, 1182, clases, 1182-1183
Poliolefinas, 282
Polisacárido, 1058, 1095-1099
Poliuretanos, 992, 1195-1196, 1196
Porfobilinógeno, 699
Posición
alílica, 644
bencílica, 758
sustitución nucleofílica, 759-761
endo, 659
Postulado de Hammond, 149-153
estrategias de resolución de problemas, 151-152
propuesta de mecanismos de reacción, 151-152
reacciones de radicales libres, 151
Prefijos, nomenclatura de alcanos, 86
Principio
de exclusión de Pauli, 5
de incertidumbre de Heisenberg, 3-5
de reversibilidad microscópica, 322
para establecer mecanismos, 303
Procaína, 729
Producto
cinético, 648
de Diels-Alder, 6656
de Hoffman, formación, 292
de Saytzeff, formación, 292
Markovnikov, 318
termodinámico, 648
Prohibido por simetría, 664

Propadieno, 373
Propanal (propionaldehído), 71
Propano, 67, 81, 90, 274, 411
bromación, 148-149
cloración, 143-145
conformaciones, 96
energía torsional, 97
seis hidrógenos primarios, 144
1-Propanol, 70, 409
2-Propanol, 70, 409, 415
Propano-1,2-diol, 409, 410
2-Propanona (acetona), 71
Propenal, 785
Propeno, 68, 274, 278
Propeno, propileno, 276
2-Propen-1-ol, 409
Propiedades antidetonantes de la gasolina, 90
Propilamina, 63
Propilenglicol, 410
Propileno, 278, 281
3-Propil-1-hepteno, 277
3-Propilhept-1-eno, 277
Propino, 69, 371
Propiofenona, 777
Propionitrilo, 73
Proporciones de productos, 143-145
Prostaglandinas, 1174-1175
Proteína, 439
clasificación, 1151
estructura, 1114
estructura cuaternaria, 1153
estructura primaria, 1151
estructura secundaria, 1151-1153
estructura terciaria, 1153
estructura y nomenclatura, 1132-1136
funciones, 1115
oxidación, 1137
Proteína del prión, 1155
Proteínas
completas, 1118
fibrosas, 1151
globulares, 1151
incompletas, 1118
Protonación, de un átomo de carbono, 317
Protones
aromáticos, 548-549
con enlaces de hidrógenos, 551
del ácido carboxílico, 551
hidróxílicos, 571-572
N—H, 572-573
Proyecciones
de Haworth, 1065
de Fischer, 191-195
representaciones, 191
representación de imágenes especulares, 193-194
de Newman, 94, etano, 95
Prueba de Fisher, configuración de la glucosa, 1085-1088
Puente
de cero carbonos, 117
de un carbono, 117
Puentes disulfuro, 1134-1135
Puntos
de ebullición, 841. *Véase* también compuestos individuales, características físicas
de ebullición relativos, predicciones, 63
isoeléctricos, 1121-1122
Pureza óptica, exceso enantiomérico, 186
Purina, 700, 706, 1100

Q

Queroseno, 91
Química orgánica, definición, 1
Quimotripsina, 1141
Quinina, 56
Quinina, droga contra la malaria, 706
Quinolina, 706
Quinona, 762
Quiral, 168, 189, definición, 169
Quiralidad, 168
moléculas orgánicas, 169
sistemas conformacionalmente móviles, 187-188
versiones zurdas y diestras, 168
Quitina, 1098

R

Racemato, 184
Racemización, 242
Radical
alilo, configuraciones electrónicas, 652-653
metilo, estructura, 157
secundario, 320
terciario, 320
Radicales, 126
libres, 126, 157, 1217-1218
Radio de van der Waals, halógeno, 218
Ramificación de una cadena, abstracción de hidrógeno, 1185-1186
Rango de acoplamiento magnético, 559-560
Rayo o haz de referencia, 669
Rayo o haz que incide sobre la muestra, 669
Rayón, 1095
RDX (*Research Department Explosive*), 476
Reacción
concertada, 620, 663
Ión hidróxido, 226
con ninhidrina, 1131
de Hell-Volhard-Zelinsky (HVZ), 1012-1013
de Lobry de Bruyn-Alberta van Ekenstein, 1071
de Michael, 1042-1045
de Sandmeyer, 871-872
de Simmons-Smith, 337
de Stork, 1016
de Wittig, 800-804
del haloformo, 1009-1010
en cadena de radicales libres, 125-129
estereoespecífica, 237, 332, E2, 257
pericíclica de Diels-Alder, 663-665
pericíclica, 663
Diels-Alder, 663-665
Reacción SN1 (sustitución nucleofílica unimolecular), 238-242
competencia, 249
diagrama de energía de reacción, 239
efectos sustituyentes, 240-241
estereoquímica, 242-243
mecanismo, 239
racemización, 242
reordenamientos, 243-245
transposición de hidruro, 244
transposición de metilo, 245
Reacciones
cinética, 246
clasificación, 303
comparación de la SN1 con la SN2, 246-247
coordenada, 140
efecto del disolvente, 246
efecto del nucleófilo, 246
efecto del sustrato, 246
estereoquímica, 246
reordenamientos, 247
Reacciones de los compuestos aromáticos
hidrogenación catalítica
reacciones de adición, cloración, 754-755
reacciones de la cadena lateral

halogenación de la cadena lateral, 758-759
oxidación con permanganato, 757-758
oxidación de fenoles a quinonas, 762-763
reducción de Clemmensen, 749
sustitución nucleofílica, 759-761
reducción de Birch, 755-757
sustitución electrofílica aromática
alquilación de Friedel-Crafts, 742-750
efectos de los sustituyentes, 728-742
halogenación, 723-725
nitración, 726
síntesis de Gatterman-Koch, 749-750
sulfonación, 726-728
sustitución nucleofílica aromática, 750-754
Reacciones ácido-base, 26
Reacciones biológicas, espectroscopía IR, 510
Reacciones con ácidos, 430-431
Reacciones con alcóxidos, 477-478
síntesis de múltiples pasos, 479-480
estrategia de resolución de problemas, 479-480
Reacciones con enlaces múltiples, 431-432
Reacciones de adición de derivados bencénicos, 754-757
Reacciones de alcoholes, 445-486
con el reactivo de Lucas, 460
estrategia de resolución de problemas, 468-469
oxidación-reducción
oxidación de alcoholes primarios a ácidos carboxílicos, 448-449
oxidación de alcoholes primarios a aldehídos, 448-449
oxidación de alcoholes secundarios a cetonas, 447-448
reducción de alcoholes a alcanos, 457
propuestas de mecanismos de reacción, 468-469
ruptura del protón hidroxílico
acilación para formar ésteres, 474
conversión de alcoholes a haluros de alquilo, 457-464
deshidratación de alcoholes para formar alquenos, 464-467
deshidratación industrial de alcoholes para formar ésteres, 467-468
desprotonación del grupo hidroxilo para formar un alcóxido, 477-478
síntesis de éteres de Williamson, 454-456, 477-478
tosilación, 454-456
tipos, 445
Reacciones de cetonas y aldehídos
adición de reactivos organometálicos, 379-382
adición nucleofílica, 797-800
formación a partir de la reducción de cloruros de ácido, 793-797
formación de acetales, 811-817
formación de cianohidrinas, 806-807
formación de iminas, 807-809
formación de oximas e hidrazonas, 810-811
hidratación, 804-806
oxidación de un aldehído, 818-819
posiciones relativas, 1003-1049
reacción de Wittig, 800-804
reacciones de desoxigenación, reducción de Clemmensen, 820
reducción, 819
reducción de Wolff-Kishner, 820
transformación en nitrilos, 793
Reacciones de Diels-Alder, 655-663
conservación de la simetría orbital, 663-664
ejemplos, 655
mecanismo, 656
reactivos asimétricos, 661-663
solapamiento secundario, 659
Reacciones de dioles, 472-474
Reacciones de eliminación, características, 258
factores de activación, 258
síntesis de alquinos, 382-384
Reacciones de Grignard, 423
Reacciones de haluros de alquilo, 224
eliminación, 224
sustitución, 224
Reacciones de intercambio de halógenos, 228
Reacciones de la cadena lateral, derivados del benceno, 757-761
Reacciones de los alquenos
adición de carbenos, 336-338
adiciones electrofílicas
adición de haluros de hidrógeno, 317-322
alcoximercuriación-desmercuriación, 326-328
hidroboración-oxidación, 328-333
hidrogenación catalizada por ácidos, 322-324
oximercuriación-desmercuriación, 324-326
polimerización, 352-359
adiciones oxidativas
adición de halógenos, 338-341
epoxidación, 344-345
formación de halohidrinas, 341-343
hidroxilación *anti*, 345-347
hidroxilación *sin*, 347-349
ozonólisis, 350-351
permanganato de potasio, 349
ruptura oxidativa de alquenos, 349-352
ciclopropanación, 336-338
estrategia de resolución de problemas, 357-359
hidrogenación catalítica, 333-336
reducción, 333-336
Reacciones de los alquinos
alquilación de iones acetiluro, 378-379
formación de aniones acetiluro, (alquiniluros), 376-378
química de los acetiluros, 397
reacciones con grupos carbonilo, 379-382
Reacciones de múltiples pasos, velocidades de reacción, 141-142
Reacciones de radicales libres, postulado de Hammond, 151
Reacciones de sales de arenodiazonio, 870-877
Reacciones de segundo orden (bimoleculares), 760-761
Reacciones de terminación, 128
Reacciones estereoespecíficas E2, 293-294
Reacciones orgánicas, disolventes, 950
Reacciones químicas, 124-126
Reacciones unimoleculares, 759-760
Reacciones vía carbocationes, 251
Reactivo de Collins, 450
Reactivo
de Jones, 450
de Lucas
reacción SN1, 459
reacción SN2, 459
Reactivos, 603-604
haluros de alquilo, 215
Reactivos de epoxidación, 346
Reactivos de Grignard, 421

carboxilación, 919
incompatibilidad, 431
Reactivos organolíticos, 421-422
reactividad de epóxidos, 629
Reactivos organometálicos
derivados de ácidos carboxílicos, 975-976
reacciones colaterales, 430-432
Reactivos simétricos, reacciones de Diels-Alder, 661-663
Reordenamiento del pinacol (transposición pinacolínica), 472-473
Reconocimiento quiral de la epinefrina, 184
Reducción
con hidruros del grupo carbonilo, 432
con un metal disuelto en amoniaco, alquenos trans, 387-388
de Birch, 75-757
de Clemmensen, 749, 820
de Wolff-Kishner, 820-821
enzimática, 334
Refinación del petróleo, 91
Refrigerantes, 216
Región
espectral, 666
infrarroja, 492-493
de la huella dactilar en el IR, 494
Regioselectivo, 317, 323
Regla
de Bredt, 288-289
de Hückel, 689-691, derivación de orbitales moleculares, 691-692
de Hund, 6
de Saytzeff, 253-255, 266, 284
del octeto, 6-7
del polígono, 688
endo, 658-659, 659
N+1, 558-559
Reglas
de Markovnikov, 317-318, 323
de Woodward-Fieser, 670-671, dienos conjugados, 1213
de Woodward-Hoffmann, 663
Relación giromagnética, 541
Relación isotópica, 523
Reordenamiento
alílico, 649
de amidas de Hoffman, 885-886
lineal de enlaces, 45
Reordenamientos catalizados por una base, 383
Representación de la resonancia, fallos, 683
Representaciones de la resonancia, 680
Repulsiones intermoleculares, 60-63
Residuo, 1133
Resinas epoxi, 629-632
Resolución
cromatográfica, 206
enzimática, 1128-1129
química de enantiómeros, 204-205
Resonancia, 13-17
Resonancia magnética
de carbono, 539
de protón, 539
nuclear. *Véase* RMN
Resorcinol, 410
Retención de la configuración, 242
Ribonucleósidos, 1100
Ribonucleótidos, 1100, 1101
RMN, 587-591
espectrómetros, integradores, 554
número de señales, 552-553
Rotación
angular de la luz polarizada, 182-183
de enlaces, 53-54
específica, 182-183
Ruptura
en alfa, 633
heterolítico, 133-134
energías de disociación de enlaces, 134
homolítica, 133-134
energías de disociación de enlaces, 134
iónica, 133-134
oxidativa con permanganato y comparación de la ozonólisis, 352
oxidativa, 349
radicalaria, 133-134
utilizando permanganato, 349

S

Sacarosa, 1093-1094
S-adenosilmetionina (SAM), 618
Sal
de Nylon, 1193
de un ácido carboxílico, 909
Sales
de amina, 846-848
catálisis de transferencia de fase, 848-849
de amonio, 846
de diazonio
electrófilos, 873-877
formación, 868-869
de mercurio, catálisis, 789-790
de sulfonio, 618
del ácido carboxílico, nomenclatura, 910, propiedades, 910-911
Saponificación, 968-969, 1166
Saturado, definición, 309
s-cis, 643
Selineno, 1177
Semilla de alcaravea, 183
Separación compleja, 565-566
Sesquiterpeno, 1177
Simétrico aquiral, 189
Síntesis
acetoacética, 1039-1042
de 1 y 2 alcoholes, 432-435
de alcoholes, reactivos organometálicos, 420-422
de alcoholes, 418-420
de alquenos
deshidratación de alcoholes, 300-301
eliminación de haluros de alquilo, 291-299
estrategia de resolución de problemas, 303-305
métodos industriales a alta temperatura, 301
propuestas de mecanismos de reacción, 303-305
de alquinos
adiciones a grupos carbonilo, 379-382
alquilación de iones acetiluro, 378-379
doble deshidrohalogenación de dihaluros de alquilo, 382-384
de cetonas y aldehídos
acilación de Friedel-Crafts, 746-750
alquilación de 1,3-ditianos, 791-792
formilación de Gatterman-Koch, 749-750
hidratación de alquinos, 391-394
oxidación de alcohol, 447-449
ozonólisis de alquenos, 350-351
reacción de reactivos organolíticos con ácidos carboxílicos, 792
de éteres de Williamson, 478, 610-611
de Gabriel, 881-882
de Gabriel y malónica, 1125-1126
de Kiliani-Fischer, 1081-1083
de múltiples pasos, desarrollo, 1218-1219, estrategia de resolución de problemas, 396-397

de péptidos en fase sólida, 1145
ejemplo, 1149-1151
de péptidos en solución, 1142-1145
de Strecker, 1126-1127
de Wittig, planificación, 802-803
enantioselectiva, 335
industrial, 612-613
malónica, 1036-1039
orgánica, estrategia de resolución de problemas, 357-359
Sistema
alquil, alquil éter, 605
alcoxi-alcano, 605
alílico, orbitales moleculares, 651-652
cíclico bidimensional, 684
ciclohexánicos, reacciones E2, 294-296
conjugado
cíclico, 691-692
forma de los orbitales moleculares, 640-644
IUPAC, éteres, 605
Sistemas
bicíclicos o policíclicos, 117
de 2 electrones pi, 697
de 4 electrones pi, (antiaromático), 697
de 6 electrones pi (aromático), 697
de 8 electrones pi (antiaromáticos si son planos), 697
de 10 electrones pi (aromáticos), 697
de 12 electrones pi, 697
Sitio activo, 1153
S_N1 (sustitución nucleofílica unimolecular)
competencia, 249
diagrama de energía de la reacción, 239
efectos de los sustituyentes, 240-241
estereoquímica, 242-243
mecanismo, 239
racemización, 242
reacciones, 238-242
reordenamientos, 245-245
transposición de hidruro, 244
transposición de metilo, 245
S_N2 (sustitución nucleofílica bimolecular)
desplazamiento, 237, 478
efecto de los sustituyentes, 235
estereoquímica, 236-236
factores condicionantes, 228-233
generalidades, 227-228
inversión de la configuración, 237
mecanismo, 225
reacción, 225-226
reacciones de desplazamiento, haluros alílicos, 654-655
reactividad del sustrato, 233-236
Solapamiento
constructivo, 642, orbitales *p*, 42
destructivo, 642
lateral de los orbitales *p*, 43
lineal, 41
orbitales sigma, 41
Solubilidades, efectos de la polaridad, 64-67
Solvatos, 64
Solvólisis, 266
Sonda quiral, 183
s-trans, 643
Sufijo -ino, 69
Sulfonamidas, formación, 861-862
Sulfuros (tioéteres), 616-617
Superponible, 169
Sustitución nucleofílica en el grupo acilo catalizada por un ácido, 964-968
Sustitución alquílica, 728-730
Sustitución electrofílica aromática, 722-723, 750
sustituyentes múltiples, 739-742
Sustitución nucleofílica, 224
aromática, 750-754
bimolecular. *Véase* S_N2
de segundo orden (bimolecular), 225-226
del grupo acilo, 921-922, 957
unimolecular, 238-242
unimolecular. *Véase* S_N1
características, 247
factores condicionantes, 247
posición bencílica, 759-761
y eliminación, 212-267
Sustituciones, 266, 314, 1003
reacciones de haluros de alquilo, 224
Sustituciones en alfa, 1003-1049
Sustituciones nucleofílicas del grupo acilo, grupos salientes, 962-963
Sustituyentes, 83
activadores, 730-733
diferentes tamaños, 115
en *orto*, 730-733
para-directores, 730-733
Sustrato, 233

T

Tabaco, diagrama de estructura y fotografía, 2
Tabla periódica, organización, 6
Tamaño del anillo, determinación, 1088-1090
Tamaño, 28
Tautomería, 391, 1004-1005
cetoenólica, 391, 1004-1005
catalizada por ácidos alquinos, 392
Tautómeros, 1004-1005
Técnica del carbono *vs.* técnica del protón, 582-583
Técnica del protón *vs.* técnica del carbono, 582-583
Temperatura de fusión cristalina, 1197
Temperatura de transición del vidrio, 1197
Temperatura, variación de la velocidad de reacción, 139
Tensión
antisimétrica, 494
de Baeyer, 103
del enlace carbono-hidrógeno, 500
estérica, 98-99
simétrica, 494
torsional, 95
Teoría
de Arrhenius, 21
de la repulsión del par de electrones no enlazados (VSEPR), 44
del desdoblamiento espín-espín, 583-584, 556, 565
terc-butilbenceno, 707
terc-butilcicloheptano, 101
terc-butilo, 85
terc-butóxido, 292
Terciario, enlace, 85
Termodinámica, 124, 129, definición, 125
Termoplástico, 1197
Terpenoides, 1178-1179
Terpenos, 1175
características, 1175-1176
clasificación, 1177-1178
nomenclatura, 1175-1176
Tetraclorometano, 214
Tetracloruro de carbono, 59, 61, 214, 218
Tetraeno, 277
Tetrafluoroetileno (TFE), monómero del teflón, 212
Tetrahaluro de carbono, 214
Tetrametilsilano (TMS), 545
Tiempos de relajación de los protones, 587
Timina, 63, 391

Tioésteres, 988-989
Tiofeno, 701
Tioles, 437-440
Tiroxano, 779
Tiroxina, 212, hormona del tiroides, 212
TNPE (tetranitrato de pentaeritritol), 476
TNT (trinitrotolueno), 476
Tolueno, 707
espectro de RMN de protón, 549
grupo metilo, 730
nitración, 720-730
sustitución *orto* o *para*, 729
Tosilatos
formación, 454-456
reacciones S_N2 de desplazamiento, 654-655
Trans. *Véase* compuestos individuales
Trans-1,3-dimetilciclohexano, conformaciones de silla, 113
Trans-1-cloro-3-metilciclopentano, 213
Trans-2-buteno, 54, 55, 68
Trans-2-clorociclohexanol, 407
Trans-2-hexeno, 68
Trans-2-penten-1-ol, 408
Trans-2-penteno, 279
Trans-3-ciclopentanol, 408
Transaminación, 1123-1124, 1158
Trans-cicloalquenos, 287-.288
Trans-ciclodeceno, 69, 279
Trans-cicloocteno, 189-190
Trans-ciclopentano-1,2-diol, 409
Trans-diaxial, 294, definición, 310
Transesterificación
utilizando un ácido como catalizador, 965-966
utilizando una base como catalizador, 965
Trans-estilbeno, 297
Transferencia
de grupos acilo, 957
rápida de protones, 571-572
Transiciones electrónicas, luz ultravioleta, 666-669
Transitoria, transición, 580
Trans-pent-2-eno, 279
Treo, 1062-1063
Trialquilborano, oxidación, 332
Tribromometano, 159
1,1,1-Tricloroetano, 212
Triclorometano, 214
1,1,1-Tricloro-2,2-bis(*p*-clorofenil)etano, 216
Trienos, 277, dobles enlaces conjugados, 1212
Trietilamina, 72, 292
Trifenilmetanol, 406
Trifosfato de adenosina (ATP), 618, 1107-1108
Triglicéridos, 1163-1166
Trigonal, 45
Trihaluros de fósforo, reacciones con alcoholes, 462
Trimetilamina, 63
1,3,5-Trimetilbenceno, 708
1,1,3-Trimetilciclopentano, 101
1,3,5-Trinitrobenceno, 708
Triplete, 558
Tripsina, 1141
Triterpeno, 1177
Turpentina (oleorresina del pino), 272

U

Unimolecular, definición, 238
Unión
galactosídica, 1091
glucosídica, 1091
glucosídica, glutatión, 228
Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), 83
Uniones disulfuro, 1134-1135, ruptura, 1136
Uracilo, 1100
Urea, 1, 990
Uretanos, 990

V

Valores de pKa, 1219-1220
Variación de entalpía, 131
Variación del ángulo, 103
Variación estándar de la energía libre de Gibbs, 130
composición del producto, 131
Velocidad de reacción, 136
Versión diestra de la quiralidad, 168
Vibraciones
activas en el IR, 495-496
moleculares, 493-495
Vinilbenceno, 707
3-Vinil-1,5-hexadieno, 278
3-Vinilhexa-1,5-dieno, 278
Vinilo, 548-549
Vitalismo, 1
Vitamina
B12, 157
D, 672
E, 154
Vitaminas, 66
Vulcanización, 1191-1192

W

Walden, inversión, 236. *Véase* también inversión de la configuración.
Wilkinson, catalizador de, 334
Williamson, síntesis de, 478, 610-611
Wittig, reacción de, 800-804
Wittig, síntesis, diseño, 802-803
Wolff-Kishner, reducción de, 820-821
Woodward-Fieser, reglas de, 670-671
dienos conjugados, 1213
Woodward-Hoffmann, reglas de, 663

X

Xileno, 712

Y

2-Yodobutano, 214
Yodociclohexano, 213
3-Yodometilpentano, 214
Yoduro
de ciclohexilo, 213
de litio, 602
de *sec*-butilo, 214
de trimetilanilina, desactivadores, meta-directores, 737
de etilo, 218

Z

Zaitsev. *Véase* Saytzeff
Ziegler-Natta, catalizador, 1190
Zig-zag, estructura en, alcanos, 99
Zusammen, 279
Zwitterión, 1119